

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»**

На правах рукописи

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук
М.Н. Захарова,
доктор медицинских наук
Н.А. Супонева

Москва – 2018

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. Обзор литературы	13
1.1. Патопфизиология спастичности	15
1.1.1. Основные механизмы формирования спинальной спастичности	17
1.1.2. Патопфизиологические основы формирования церебральной спастичности	21
1.2. Методы оценки уровня спастичности и степени инвалидизации	22
1.3. Лечение спастичности	24
1.4. ТМС в лечении спастичности	25
1.4.1. Изучение механизмов продолженного действия рТМС	26
1.4.2. Систематический обзор работ по изучению влияния рТМС на спастичность при РС	28
Глава 2. Материалы, методология и методы исследования	34
2.1. Общая характеристика больных	34
2.2. Проводимое лечение	36
2.2.1. Методика выбора точки стимуляции	37
2.2.2. Методика проведения рТМС	38
2.2.3. Клиническая оценка моторных и немоторных проявлений спастичности	38
2.2.4. Клиническая оценка уровня инвалидизации	41
2.2.5. Сравнение клинической эффективности высокочастотной стимуляции (10 Гц) и стимуляции тета-вспышками (iTBS)	41
2.2.6. Двойное слепое рандомизированное	

исследование эффективности высокочастотной стимуляции (20 Гц) и iTBS	42
2.3. Изучение динамики нейрометаболитов в области моторной коры под влиянием рТМС	44
2.4. Статистическая обработка результатов	44
Глава 3. Результаты	46
3.1. Клинические характеристики пациентов с ВПРС	46
3.2. Изучение эффективности и безопасности двух протоколов рТМС на моторные и немоторные проявления спастичности у пациентов с ВПРС	50
3.2.1. Сравнение высокочастотной стимуляции (10 Гц) и стимуляции тета-вспышками (iTBS)	51
3.2.1.1. Сравнение антиспастического эффекта двух протоколов рТМС	51
3.2.1.2. Изучение влияния рТМС на немоторные проявления спастичности	56
3.2.2. Двойное слепое рандомизированное исследование эффективности высокочастотной стимуляции (20 Гц) и iTBS	61
3.2.2.1. Оценка антиспастического эффекта рТМС в сравнении с плацебо	61
3.2.2.2. Изучение влияния рТМС на немоторные проявления спастичности	69
3.3. Изучение динамики соотношений нейрометаболитов в моторной коре под влиянием рТМС	74
3.4. Клинические примеры	77
Глава 4. Обсуждение	85
4.1. Клинические характеристики больных с ВПРС	85
4.2. Изучение эффективности и безопасности	

рТМС в снижении спастичности у пациентов с РС.

Изучение динамики уровня нейрометаболитов

в моторной коре на фоне рТМС87

Заключение94

Выводы94

Практические рекомендации96

Список сокращений и условных обозначений97

Список литературы99

Приложения116

Приложение А116

Приложение Б122

Приложение В126

Приложение Г130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования 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 парапарез. Частота встречаемости спастичности при рассеянном склерозе по данным составляет до 85% [91], 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 так же на качество жизни. Иммобилизация приводит к образованию пролежней, которые в свою очередь усиливают спастичность мышц [115].

Патогенез формирования спастичности является до конца не изученным. Выделяют две экспериментальные и клинические модели спастичности: церебральная (нарушение мозгового кровообращения) и спинальная (рассеянный склероз, повреждение спинного мозга, детский церебральный паралич) [56].

Церебральная спастичность – возникает при поражении головного мозга, за исключением ствола, и характеризуется повышением возбудимости моносинаптических рефлексов (I а волокна), с быстрым развитием патологических рефлексов и характерной позы. Данный механизм возникает преимущественно за счет повреждения коры головного мозга, нарушения ассоциативных связей, пирамидных и экстрапирамидных путей.

Спинальная спастичность связана с поражением спинного мозга или ствола мозга и характеризуется снижением сегментарного торможения полисинаптических рефлексов, медленным нарастанием нервной возбудимости за счет механизма кумулятивного возбуждения, перевозбуждением разгибателей и сгибателей, а также расширением зоны сегментарных ответов за пределы сегментарного раздражения. Этот механизм определяется поражением всех нисходящих путей, оканчивающихся на сегментарном уровне.

На начальных этапах заболевания спастичность, как правило, поддается коррекции, при вторичном прогрессировании, формировании стойкого неврологического дефицита – в большинстве случаев резистентна к фармакотерапии. У иммобилизованных 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 не возможно 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 так же 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) [93]. Формирование нижнего спастического парализа с высоким уровнем спастичности при РС связано со структурной и функциональной перестройкой центральной нервной системы (ЦНС) (патологической нейропластичностью), обусловленными 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 [104]. Впоследствии 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 (НАА), миоинозитол, глутамат, креатин, холин, липиды (повреждения миелина) [100].

В различных исследованиях с использованием метода протонной МРС было продемонстрировано снижение НАА у пациентов с вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза в области гиперинтенсивных очагов [36; 41].

Таким образом, изучение уровня нейрометаболитов 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 нейрометаболитов 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 нейрометаболитов 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-прогрессирующим 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 особенностях пациента.

Установлено изменение уровня нейрометаболитов в области моторной коры на фоне сеансов рТМС. Было показано повышение соотношения НАА/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

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

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

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).

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

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 130 листах машинописного текста, содержит 15 таблиц и иллюстрирована 10 рисунками. Диссертация построена из следующих разделов: введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты исследования, обсуждение, 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. Получен патент на изобретение №2567261 от 23.12.14.

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

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании сотрудников отделения анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, первого, второго, третьего, шестого неврологических отделений, отделения лучевой диагностики, научно-координационного отдела, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, лаборатории клинической нейрофизиологии, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии».

Материалы диссертации были представлены на: 3rd Congress of the European Academy of Neurology (Амстердам, Голландия, 24-28 июня 2017); VIII Сибирской межрегиональной научно-практической конференции «Аутоиммунные заболевания нервной системы – вопросы и ответы» (9 - 11 февраля 2017 г. Новосибирск); XXI Всероссийской конференции «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); Первой Московской конференции 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).

Глава 1. Обзор литературы

Рассеянный склероз - распространённое заболевание нервной системы, которое является одной из ведущих причин инвалидизации и нетрудоспособности лиц молодого возраста.

В настоящее время разработаны подходы к сохранению социальной активности и снижению уровня инвалидизации среди пациентов, страдающих рассеянным склерозом. Это достигается за счёт своевременной диагностики и терапии обострений рассеянного склероза с помощью препаратов - производных глюкокортикостероидов (метилпреднизолон), а также за счёт предупреждения прогрессирования заболевания, что достигается при использовании препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС).

Своевременное назначение ПИТРС у пациентов с ремиттирующим течением РС по данным многочисленных научных и клинических исследований, в той или иной мере приводят к замедлению прогрессирования заболевания, уменьшению выраженности и снижению риска развития обострений [22].

Однако, несмотря на достигнутые успехи в тактике ведения пациентов с РС, многие из них не получают адекватную патогенетическую терапию либо получают её в не достаточном объёме.

Так, по данным проведенных исследований, примерно каждый третий пациент с РС прекращает иммуномодулирующую терапию в течение первых пяти лет. При этом наиболее уязвимым периодом по прекращению терапии считается первые 6 месяцев [4; 80].

В данном случае, низкая приверженность пациентов к терапии связана с такими факторами, как: необходимость проводить инъекции, наличие побочных

эффектов, качество отношения врач-пациент, отношение самого больного к лечению.

В большинстве случаев вышеуказанных причин прекращения терапии возможно избежать при своевременном и корректном общении с пациентом.

По прошествии определенного времени с момента дебюта, у многих пациентов заболевание приобретает вторично-прогрессирующее течение, при этом возможны отдельные периоды обострений. Переход из ремиттирующего во вторично-прогрессирующее течение обусловлен целым рядом патофизиологических процессов, не все из которых хорошо изучены на сегодняшний день. Тем не менее, такой переход возможен как у пациентов, получавших своевременную терапию, так и нет. Во многом это определяется длительностью заболевания и исходным вариантом РС в дебюте (злокачественный/доброкачественный).

Так, например, по данным исследований через 10 лет после дебюта около 50% пациентов являются нетрудоспособными и около 30% нуждаются в постоянном постороннем уходе [54].

Представленность неврологических симптомов в дебюте заболевания и у пациентов с ВПРС сильно различается. Если в начале болезни клиническая картина представлена симптомами 1-2х функциональных групп, то с течением времени у большинства больных наблюдается полисимптомная картина.

Так, по данным Poser, дебют заболевания представлен нарушениями чувствительности (40%), зрительными и глазодвигательными нарушениями (35%), нарушениями походки (32%), двигательными нарушениями (24%), при этом с течением времени наиболее часто встречаются – пирамидная недостаточность (99%), зрительные и глазодвигательные нарушения (85%), чувствительные нарушения (83%), расстройства мочеиспускания (82%), стволовые и мозжечковые симптомы (75%) [98].

Одним из наиболее часто встречающихся и инвалидизирующих факторов при РС является формирование синдрома нижнего спастического парализа с высоким мышечным тонусом.

Воздействие на моторные и немоторные проявления спастичности является важной задачей физической и социальной реабилитации пациентов с ВПРС.

1.1. Патопфизиология спастичности

При рассмотрении спастичности необходимо учитывать тот факт, что в зависимости от клинического уровня поражения в ее развитии могут лежать различные патопфизиологические механизмы. Данные различия позволяют рассматривать две экспериментальные и клинические модели ее формирования, а именно церебральную и спинальную [56]. Церебральная модель как результат поражения головного мозга характеризуется повышением возбудимости моносинаптических рефлексов, с быстрым развитием патологических рефлексов и характерной гемиплегической позой. Формирование гемиплегической позы связано с повышением активности мотонейронов, иннервирующих мышцы, работающие на преодоление силы тяжести. Спинальная модель характеризуется снижением сегментарного торможения полисинаптических рефлексов, медленным нарастанием нервной возбудимости за счет механизма кумулятивного возбуждения, перевозбуждением разгибателей и сгибателей, а также расширением зоны сегментарных ответов за пределы сегментарного раздражения.

Изменения, приводящие к спастичности, затрагивают непосредственно дугу рефлекса растяжения. Как известно из физиологии, она состоит из сократимого мышечного волокна и двух нейронов – сенсорного и моторного. Первый нейрон (сенсорный) располагается в спинномозговой ганглии. Аfferентная часть начинается специализированным рецептором в мышце (мышечном веретене). Так как мышечное веретено чувствительно к деформации, его растяжение вызывает образование потенциала действия, который передается

через Ia волокна в сенсорный нейрон и затем в серое вещество спинного мозга (задний рог). Эфферентная часть дуги начинается с перехода возбуждения от сенсорного нейрона на моторный. Тело α -мотонейрона находится в переднем роге спинного мозга. По эфферентному пути нервный импульс передается через передний корешок к иннервируемой мышце, что приводит к ее сокращению. Условием нормальной работы мышц является расслабление мышц-антагонистов при сокращении мышц-агонистов. Данный механизм осуществляется при помощи ингибирующих нейронов спинного мозга (клеток Реншоу). Дисбаланс между возбуждающими и ингибирующими влияниями на дугу рефлекса растяжения приводит к ее гипервозбудимости и, как следствие, к повышению мышечного тонуса.

Другой тип волокон - Ib. Они представляют собой дендриты клеток спинномозговых ганглиев, и заканчиваются в сухожильном аппарате Гольджи. Данные рецепторы возбуждаются при возникновении сильного мышечного напряжения. Возникающий при этих условиях нервный импульс поступает в спинной мозг и через вставочные клетки тормозит активность α -мотонейронов.

К факторам способным ингибировать гиперактивность дуги рефлекса растяжения относят: 1) церебральные ингибирующие пути (ретикуло-спинальный, рубро-спинальный) и 2) спинальные механизмы, такие как: а) реципрокное Ib торможение (от сухожильного аппарата Гольджи) [40]; б) пресинаптическое торможение ГАМК-ергических Ia терминалей (в аксо-аксональном синапсе между двумя аксонами) [86]; в) реципрокное Ia торможение (ингибирование мышц-антагонистов) [81; 87] и г) глицинергическое возвратное торможение Реншоу (ингибирующий интернейрон подавляет обратный ответ альфа мотонейрона) [101].

На формирование спастичности влияют не только вышеописанные механизмы воздействия на пресинаптический уровень дуги рефлекса растяжения, но и изменение возбудимости мембран мотонейронов.

1.1.1. Основные механизмы формирования спинальной спастичности

1. Аксональный спраутинг [78]

После травмы спинного мозга происходит дегенерация терминалей поврежденных аксонов. Спустя несколько недель оставшиеся локальные афференты образуют новые синаптические терминали в свободном пространстве, тем самым повышают эффективность спинальных связей. Таким образом, увеличение времени достижения максимального пика постсинаптических потенциалов поддерживается благодаря спраутингу Ia-афферентов и формированием новых синапсов на мотонейронах [89]. Предлагаемый механизм обеспечивает объяснение временным изменениям в поведении после травмы спинного мозга и может способствовать развитию спастичности путем укрепления существующих спинальных кругов и или увеличения синаптического влияния на интернейроны [68]. Этот механизм может быть рассмотрен и для формирования спастичности при РС с локализацией очагов демиелинизации в спинном мозге.

2. Уменьшение пресинаптического торможения (ПСТ)

За счет регулирования уровня высвобождения медиаторов пресинаптическое торможение модулирует силу синаптического влияния на нейроны. В свою очередь управление ПСТ происходит за счет нисходящих влияний. Faist и соавторы в своей работе получили, что при вибрации мышц или сухожилий у людей со спастичностью, возникшей после повреждения спинного мозга, ПСТ уменьшалось в покое [46]. Данные показатели можно расценить как увеличение влияния возбуждающих синапсов Ia-мотонейронов [39]. Однако, в данном случае судить о причине снижения амплитуды Н-рефлекса достаточно трудно. Так как это может быть и следствием ПАД, либо совокупностью данных факторов. Кроме того, у пациентов со спастичностью после неполного повреждения спинного мозга так же отмечено изменение Н-рефлекса: Н-рефлекс исчезал во время стояния, но во время ходьбы незначительно снижался по

сравнению со здоровыми [120]. Группой авторов было выдвинуто предположение о том, что напряженной походке после повреждения спинного мозга способствует отсутствие регулирования рефлексов во время ходьбы [95]. Тем не менее, в отличие от результатов у людей, при исследовании на животных моделях спастичности снижения ПСТ выявлено не было [58]. Таким образом, в связи с несоответствием результатов у людей и животных, а так же возможным присоединением влияния ПАД, снижение ПСТ имеет не совсем определенное влияние на спастичность. Несмотря на это, ПСТ является механизмом многих антиспастических лекарственных препаратов (баклофен, бензодиазепины) [44], которые применяются у разных категорий пациентов, в том числе при РС.

3. Уменьшение Ia реципрокного торможения

За счет реципрокного Ia торможения происходит торможение мышц-антагонистов во время движения. У людей со спастичностью данный регуляторный механизм нарушается и происходит взаимная активация мышц антагонистов. У людей после повреждения спинного мозга было выявлено изменение возбудимости Ia реципрокного торможения, но данные касаются природы этих изменений были противоречивы. Так, например, Crone et al [34] обнаружили, что Ia реципрокное торможение было заменено взаимным возбуждением мышц-антагонистов после повреждения спинного мозга, что способствовало совместному сокращению антагонистических мышц во время движений. В противоположность этому, Voortman и соавторы [20] обнаружили увеличение Ia реципрокного торможения у людей со спастичностью после неполного повреждения спинного мозга. Таким образом, природа изменения Ia реципрокного торможения после повреждения спинного мозга и его влияние на спастичность остаются не до конца изученными.

4. Активация постоянных внутренних токов (ПВТ).

ПВТ это деполяризационные токи, которые не инактивируются с длительной мембранной деполяризацией. Активация мотонейронных ПВТ регулируется стволем головного мозга путем моноаминергических влияний.

После повреждения спинного мозга, ПВТ перестают находиться под нисходящим контролем, что приводит к неконтролируемым и высоким скоростям возбуждения мотонейронов. Это может вносить вклад в развитие повышенных рефлексов и мышечных спазмов, наблюдаемых при спастичности [42] после повреждения.

5. Фузимоторная гипервозбудимость

В исследованиях на животных было показано, что при децеребрационной ригидности увеличенный рефлекс растяжения возникает благодаря гиперактивности гамма-мотонейронов, которые контролируют чувствительность мышечных веретен в дуге рефлекса растяжения [102]. Таким образом, было отмечено, что гиперактивность рефлекса растяжения обусловлена в том числе гиперактивностью гамма-мотонейронов. Однако данная гипотеза была поставлена под сомнение, так как исследование мышечных веретен не подтвердило никакого увеличения их активности у пациентов с поражением спинного мозга [51].

6. Дифференцированный контроль нейронов спинного мозга путем нисходящих влияний.

Путем моноаминергического влияния ствола головного мозга на спинной мозг происходит регуляция возбудимости спинальных нейронов во время различных движений. Было показано влияние на мотонейроны большого числа нейромедиаторов, таких как гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), глутамат, серотонин (5-НТ), норэпинефрин, ацетилхолин, тиреоид рилизинг гормон, субстанция П, аденозин. ГАМК является основным тормозным медиатором. Аспартат и по большей части глутамат являются основными возбуждающими нейрометаболитами ЦНС, в том числе и на спинальном уровне, выполняя функции нейротрансмиссии в 40% синапсов головного и спинного мозга [1]. Нейрохимические механизмы спастичности обусловлены преимущественным нарушением обмена нейрометаболитов и их взаимодействия в церебральных, но больше всего – в спинальных сегментарных образованиях.

Моноаминергическое влияние оказывает различный эффект на вентральные и дорзальные рога спинного мозга. Моноамины имеют

возбуждающий эффект на мотонейроны вентрального рога и низкопороговые мышечные афференты [52]. Серотонин и норэпинефрин усиливают активацию ПВТ [72], вызывают мембранную деполяризацию [57] и снижают амплитуду следовой гиперполяризации [16]. В совокупности эти эффекты усиливают возбудимость клетки. И, наоборот, через ПВТ моноамины подавляют сенсорные [62], кожные [29] и высокопороговые влияния мышечных афферентов [29] на мотонейроны. Они также подавляют влияние высокопороговых афферентов на глубокие дорзальные интернейроны. Изменение такого дифференцированного управления после повреждения спинного мозга является одним из механизмов спастичности. Потеря моноаминергических влияний уменьшает возбудимость мотонейронов в вентральном роге, но при этом увеличивает величину и продолжительность полисинаптических возбуждающих постсинаптических потенциалов сенсорных входов, опосредованных через дорсальный рог из-за утраты торможения [15]. В хронической стадии травмы, мотонейроны становятся высокочувствительными к остаточным моноаминам, доступным ниже уровня поражения. Это позволяет восстановить ПВТ и возбудимость мотонейронов [53]. Тем не менее, эта реактивация ПВТ больше не регулируется стволом мозга, что приводит к неконтролируемой импульсации мотонейронов, вызванных синаптическими входами [74]. На этой стадии, длительные возбуждающие постсинаптические потенциалы (ВПСП), вызванные сенсорными стимулами, могут активировать ПВТ и вызвать повышенные рефлексы и мышечный спазм [15]. Таким образом, спастичность не возникает до тех пор, пока мотонейроны не станут гипервозбудимыми, независимо от увеличения межнейронной возбудимости в ранние сроки после повреждения спинного мозга. Это означает, что повышение возбудимости мотонейронов играет значительную роль в патофизиологии спастичности.

1.1.2. Патологические основы формирования церебральной спастичности

При повреждении коры головного мозга происходит снижение кортикального влияния на кортикоспинальный и ретикулоспинальный тракты, следствием чего является растормаживание спинальной сегментарной возбудимости (возбудимости альфа и гамма мотонейронов) и повышение мышечного тонуса [112]. Как известно, нейроны ретикулоспинальной системы взаимодействуют с клетками Реншоу. Соответственно нарушение ретикулоспинального влияния приводит к изменению супраспинального модулирующего влияния на клетки Реншоу. Следствием этого является нарушение нормального регулирования активности тормозных интернейронов как до начала движения, так и при его выполнении [77]. При повреждении ретикулоспинальных проекций отмечается облегчение влияний на клетки Реншоу, что приводит к снижению их возбудимости. В этом случае вставочные нейроны теряют восприимчивость к любому приходящему супраспинальному влиянию, что имеет ряд негативных последствий. Таким образом, повреждение структур ретикулоспинального тракта оказывает существенное влияние на возбудимость клеток Реншоу, участвующих в развитии тонических нарушений [2].

Существует мнение о том, что в развитии синдрома верхнего мотонейрона играют роль не пирамидные, а парапирамидные пути [103]. Ингибирование сенсорных импульсов для спинальной рефлекторной деятельности происходит через дорсальный ретикулоспинальный путь, в то время как дополнительные тормозные эффекты на спинной мозг проходят через ствол головного мозга [103]. Дорсальный ретикулоспинальный тракт называют парапирамидным так как он проходит рядом с пирамидным (кортиспинальным). Считается, что повреждение данного пути вызывает основные симптомы, связанные со спинальной рефлекторной активностью.

Особенности, характеризующие каждую из моделей спастичности, хорошо иллюстрируются на примере больных со спинальной формой рассеянного

склероза и травмами спинного мозга. Группой авторов у данной категории больных было выявлено пресинаптическое торможение Ia афферентов в покое [46]. При этом, у больных с церебральными ишемическими инсультами анализируемые рефлексы не отличались от нормы [46]. Изменение рефлексов растяжения в покое не коррелирует с клинической выраженностью спастичности [90] или степенью нарушения произвольных движений. Между тем, рекуррентное торможение не меняется при поражениях головного мозга, но повышается при поражении спинного мозга [98]. Аутогенное Ib торможение в расслабленной мышце падает у больных с гемипарезами [40] и не меняется после спинальной травмы. Между тем, влияние реципрокного Ia торможения не зависит от уровня поражения головного и спинного мозга [8; 33; 21]. Степень снижения реципрокного торможения коррелирует с выраженностью клинических симптомов спастичности у больных с гемипарезами. Изучение акта ходьбы у больных с одинаковой клинической выраженностью спастичности на фоне церебральных гемипарезов и паразетозов после спинальной травмы [46] подтвердило ранее сделанное предположение о том, что такой общий симптом спастичности, как повышение мышечного тонуса, может развиваться независимо от повышения коротко латентных рефлексов растяжения [59; 90].

Несмотря на существующие на сегодняшний день представления о патофизиологии формирования спастичности, механизмы ее развития являются до конца не изученными.

1.2. Методы оценки уровня спастичности и степени инвалидизации

В настоящее время для оценки уровня спастичности наиболее признанной считается шкала Эшворта [9]. Она используется для определения уровня мышечного тонуса в приводящих-отводящих мышцах бедра, сгибателях-разгибателях голени, пронаторах-супинаторах и сгибателях-разгибателей стопы. Показатели для каждой ноги суммируются для получения общего бала. В 1987

году Боханон и Смит дополнили шкалу для более дифференцированной оценки низкого уровня спастичности - модифицированная шкала Эшворта (МШЭ) [20].

Кроме того, в исследованиях часто используется шкала Тардью. С помощью данной шкалы возможна дифференцировка спастичности и контрактур у пациентов с инсультом [94]. Однако, у пациентов с РС применение данной шкалы затруднительно в виду особенностей формирования спастического пареза.

Вышеуказанные шкалы принято считать объективными.

Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) состоит из 11 баллов (от 0 до 10) и основана на определении уровня спастичности пациентом, где 0 — нет спастичности, а 10 — максимально возможная.

Субъективная шкала оценки спастичности (SESS) включает в себя как оценку самого уровня спастичности пациентом, так и влияние последней на повседневную активность.

Для ежедневной оценки спастичности используется опросник MSSS-88, включающий показатели специфических симптомов спастичности, физическое состояние, эмоциональный фон и социальную адаптацию. В качестве вторичного критерия клиницистами проводится анализ дополнительных показателей.

Таким образом, визуальная аналоговая шкала, субъективная шкала оценки спастичности и опросник MSSS-88 являются субъективными. Тем не менее, их влияние нельзя недооценивать, так как в лечении спастичности большая роль отводится именно ощущениям и отношению самого пациента к данной проблеме.

Уровень утомляемости определяют с использованием модифицированной шкалы оценки утомляемости (MFIS).

Expanded disability Status Scale (EDSS) помогает в определении степени инвалидности, а шкала MSQoL-54 - в определении качества жизни у больных с рассеянным склерозом.

1.3. Лечение спастичности

Основным методом терапии синдрома спастичности является медикаментозная терапия. Однако лекарственные препараты зачастую не оказывают должного клинического эффекта, но при этом вызывают различные побочные реакции.

К антиспастическим препаратам относят:

1. Миорелаксанты центрального действия (баклофен, тизанидин, мидокалм)
2. Бензодиазепины (диазепам, клоназепам)
3. Габапентин и прегабалин
4. Блокаторы кальциевых каналов (дантролен)

Наиболее частыми побочными эффектами данных препаратов являются: сонливость, общая слабость, спутанность сознания, желудочно-кишечные расстройства, депрессия, сухость во рту, нарушение сна, увеличение массы тела.

Кроме того, существуют инвазивные методы лечения спастичности. К ним относят: инъекции ботулотоксина, интратекальное введение баклофена и другие хирургические методы. Как и все инвазивные методы, они сопряжены с высокой стоимостью и большим количеством побочных эффектов, что делает их менее доступными для пациентов.

Основными немедикаментозными методами лечения спастичности являются лечебная физкультура (ЛФК) и массаж.

В литературе встречается несколько исследований, посвященных изучению влияния ЛФК и массажа на спастичность. Так например, Negahban и соавторы в своем исследовании оценивали эффективность массажа, лечебной физической культуры (ЛФК), комбинации массажа и ЛФК на симптоматическое лечение пациентов с РС [85]. Продолжительность лечения составляла 15 сеансов (по 3 в неделю). Отмечено достоверное снижение спастичности по МШЭ и другим шкалам в группе, получавшей массаж или ЛФК, но не в контрольной. Полученные данные согласуются с большинством исследований. Ограничениями

данного метода является необходимая длительность применения (не менее 4х недель подряд). Зачастую это не представляется возможным для пациентов с РС.

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) ввиду своей неинвазивности и наличия небольшого количества побочных эффектов представляется интересным и, возможно, предпочтительным способом лечения спастичности.

1.4. ТМС в лечении спастичности

В различных исследованиях было продемонстрировано, что повторные упражнения на моторику способны приводить к внутрикорковой перестройке и повышению корковой возбудимости, что, вероятно, обусловлено процессами ДВП [112]. В соответствии с данными предпосылками рТМС способна воздействовать на кортико-спинальные нейроны посредством процессов ДВП. С учетом вышеизложенного, а также неинвазивности воздействия, рТМС представляет большой интерес как метод реабилитации.

рТМС – вид стимуляции, при которой генерируется сразу серия импульсов. В зависимости от частоты импульсов различают высокочастотную (частота больше 5 Гц) и низкочастотную (частота меньше 5 Гц) рТМС. Считается, что низкочастотная рТМС оказывает тормозное действие на нейроны коры (или нейронные сети), в то время как высокочастотная, напротив, - возбуждающее. Кроме того, в последние годы активно применяется стимуляция тета вспышками (TBS), при которой импульсы следуют отдельными пачками, частота предъявления которых составляет 5 Гц, при этом частота стимулов внутри пачек может достигать 50 Гц.

рТМС – метод неинвазивной нейромодуляции, эффективность которого активно изучается при различных заболеваниях нервной системы. Несмотря на большое количество потенциальных механизмов действия, рТМС рассматривается прежде всего как метод, влияющий на процессы нейропластичности и способный вызывать явления, сходные с долговременной

потенциацией и депрессией. Следствием этого являются сохраняющиеся в течение часов или дней после стимуляции увеличение или снижение активности стимулируемого региона головного мозга, что определяется различными факторами, в частности, частотой стимуляции.

В проведенных к настоящему времени исследованиях показано, что проведение 5-10 сеансов высокочастотной рТМС или стимуляции интермиттирующими тета-вспышками (iTBS) первичной моторной коры у пациентов с РС снижают выраженность спастичности на 18-42%. Оба протокола могут обеспечивать долговременное потенцирование и увеличивать возбудимость первичной моторной коры, снижая выраженность спастичности вследствие усиления нисходящих тормозных влияний на спинной мозг. По данным некоторых исследований, iTBS может оказывать более сильный и продолжительный эффект, чем высокочастотная рТМС, при различных заболеваниях нервной системы и у здоровых лиц.

1.4.1. Изучение механизмов продолженного действия рТМС

Общепринятым механизмом действия рТМС является воздействие на моторную кору [92; 67]. Стимуляция последней оказывает влияние на альфа- и гамма-мотонейроны спинного мозга, Ia афференты, интернейроны через проводящие пути. Таким образом, применение рТМС опосредованно приводит к изменениям возбудимости нейронов на спинальном уровне.

В настоящее время, помимо краткосрочных эффектов ТМС, остаются до конца не изученными механизмы продолженного воздействия различных протоколов рТМС. По данным литературы основным механизмом длительного эффекта ТМС считается изменение синаптической пластичности, а именно процессы долговременной депрессии (LTD) и потенциации (LTP) [93; 116; 24; 75; 47; 32]. Также обсуждается влияние самого магнитного поля через различные биологические процессы [26].

В результате структурных и функциональных изменений вследствие поражения ЦНС при РС возникают процессы патологической нейропластичности. В литературе встречаются исследования по изучению уровня различных нейрометаболитов в острых и хронических очагах демиелинизации. Основным методом для прижизненного определения уровня нейрометаболитов в настоящее время является МР-спектроскопия. В ряде работ были показаны изменения определенных медиаторов в гиперинтенсивных очагах по МРТ в сравнении со здоровыми.

Так например, Davie и соавторы в своем исследовании отметили значительное снижение аспартата у пациентов с вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза в области гиперинтенсивных очагов (среднее 7,82 mM, 3,5-10,3; $p=0,0003$), по сравнению с группой контроля [36]. Уровень креатина был также снижен, однако не достиг достоверных значений по сравнению с группой контроля (среднее 7,80 mM, 4,83-10,3; $p=0,01$).

Интерес представляет изучение уровня нейрометаболитов в области моторной коры у пациентов с ВПРС, в том числе на фоне терапии рТМС.

Изучение уровня нейрометаболитов на фоне терапии рТМС было начато совсем недавно. На сегодняшний день опубликованы результаты нескольких работ с применением метода МР-спектроскопии до и после сеансов стимуляции. Однако все эти работы были посвящены лечению депрессии. Так, Zheng и соавторы в 2010г в своем исследовании продемонстрировали повышение уровня миоинозитола у пациентов с депрессией после 20 сеансов рТМС в области дорсолатеральной префронтальной коры (DLPFC) [122].

Другая группа авторов во главе с XR. Yang в 2014г проводила исследование с целью изучения уровня метаболитов в области DLPFC на фоне проведения рТМС у пациентов с фармакорезистентной депрессией [119]. Авторами было показано некоторое повышение уровня глутамата у пациентов с хорошим ответом на терапию.

Интерес представляет изучение уровня нейрометаболитов в области моторной коры у пациентов с ВПРС, в том числе на фоне терапии рТМС. Таким образом, применение метода МР-спектроскопии в нашем исследовании позволит изучить изменение соотношения нейрометаболитов в области моторной коры у пациентов с ВПРС.

1.4.2. Систематический обзор работ по изучению влияния рТМС на спастичность при РС

В международных базах данных (PUBMED) найдено 27 работ, посвященных изучению влияния ТМС на уровень спастичности. Из них 5 - обзорные статьи [83; 7; 12; 106; 49]. В двух работах [65; 66] наряду с рТМС применялись препараты леводопы и инъекции ботулотоксина.

Исследования также различались по нозологическим группам пациентов. Natice Kumru et al. в 2010г [70] и Venito и соавторы в 2012г [14] изучали эффект рТМС у пациентов с повреждением спинного мозга. В двух исследованиях авторы в качестве исследуемой группы выбрали пациентов с ДЦП [113; 50]. Также ряд исследований был посвящен оценке эффективности рТМС при постинсультной спастичности [76; 61; 64; 65; 12; 108; 45; 107].

Нами был проведен мета-анализ и систематический анализ всех работ [123; 134].

По полученным данным, среднее снижение уровня спастичности после проведения курса ТМС наблюдалось на 35,8% по МШЭ, в группе плацебо - на 3,6%. При церебральном уровне поражения снижение спастичности отмечалось в 5 исследованиях из 9 и составило 31,4 %. Снижение спинальной спастичности наблюдалось во всех 9 исследованиях и составило 38%.

Результаты мета-анализа показали, что в группах реальной стимуляции эффект рТМС оказался статистически значимым, тогда как в группах имитации стимуляции – незначимым.

Следует отметить, что при постинсультной спастичности не было получено значимого антиспастического эффекта после сеансов рТМС.

Jorgen F Nielsen и соавторы, в 1996 году провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование влияния ТМС на спастичность у 38 пациентов с рассеянным склерозом [88]. Группа терапии получала ритмическую ТМС с частотой 5 Гц два раза в день на протяжении 7 дней. Оценка эффективности проводилась по следующим шкалам: опросник уровня ежедневной активности, шкала Эшворта и шкала оценки ахиллова рефлекса, а так же электрофизиологическая оценка порога рефлекса растяжения. В ходе исследования были получены результаты: 1) показатели шкал ежедневной активности возросли на 22 % в группе лечения и 29% в группе плацебо; 2) показатели клинической оценки (шкала Эшворта) возросли на 18% в группе лечения и не изменились в группе плацебо; 4) пороговый уровень рефлекса растяжения увеличился на 27% после сеансов стимуляции и не изменился в группе плацебо; 5) в группе терапии соотношение H_{max}/M_{max} имело тенденцию к снижению. На 8 день после терапии: пороговая величина рефлекса растяжения в группе терапии оставалась увеличенной по сравнению с группой плацебо; в шкалах ежедневной оценке уровня спастичности никакой статистически значимой разницы получено не было. На 16 день после терапии по всем способам оценки спастичности значимой разницы получено не было между обеими группами. Таким образом, в данном исследовании был продемонстрирован непродолжительный антиспастический эффект рТМС на пациентов с рассеянным склерозом.

D. Centonze в 2007 проводил оценку влияния рТМС на спастичность у пациентов с рассеянным склерозом. 19 пациентов были разделены на группы: 12 получали ТМС и 7 получали плацебо [23]. Помимо сравнения эффекта ТМС с плацебо, проводилось сравнение влияния низкочастотной (1 Гц) и высокочастотной стимуляции (5 Гц) на возбудимость моторной коры. В качестве методов оценки эффективности использовались: модифицированная шкала

Эшворта, амплитуда соотношения Н/М, вызванные моторные потенциалы (ВМП). Данное исследование было представлено в нескольких блоках, результаты которых можно представить следующим образом. Эксперимент А: 1) амплитуда Н/М соотношения уменьшилась только в группе 5 Гц, а в группе 1 Гц наблюдалось увеличение данного соотношения. Эксперимент В: 1) наблюдалось увеличение амплитуды вызванного моторного ответа стимулируемой области после ТМС (пре-рTMS: $173 \pm 48 \mu\text{V}$; пост-рTMS: $249 \pm 48 \mu\text{V}$; $p < 0.05$). Эксперимент С: 1) у здоровых людей применение ТМС вызывало значимое изменение спинальной возбудимости, измеряемое с помощью Н/М соотношения; стимуляция с частотой 5 Гц уменьшало данное соотношение, в то время как 1 Гц наоборот увеличивало; 2) стимуляция с частотой 5 Гц не приводила к изменению амплитуды ВМП, но наблюдалась тенденция к ее увеличению; после стимуляции с частотой 1 Гц амплитуда ВМП уменьшалась. Эксперимент D: 1) после двухнедельной стимуляции с частотой 5 Гц уменьшилась амплитуда Н/М соотношения (ANOVA $F = 9,62$; $p < 0.0001$); 2) у пациентов, получивших двухнедельный курс стимуляции с частотой 5 Гц было отмечено уменьшение спастичности по МШЭ (Friedman ANOVA $\chi^2 = 36.53$; $p < 0.0001$), в конце протокола стимуляции ($p < 0.05$) и через 1 неделю ($5p < 0.05$); 3) в группе плацебо не было отмечено никаких электрофизиологических и клинических изменений.

Другое исследование [82] оценивало эффективность двухнедельного курса iTBS на спастичность у пациентов с рассеянным склерозом. Пациенты были разделены на две группы - 10 из них получали рТМС и 10 - плацебо. В качестве лечебного был использован протокол iTBS. Эффективность оценивалась с учетом данных модифицированной шкалы Эшворта и измерения амплитуды соотношения Н/М. В результате исследования было выявлено: 1) отсутствие побочных эффектов от проводимой терапии; 2) в группе терапии амплитуда Н/М соотношения уменьшилась после первой недели стимуляции ($74.6\% \pm 0.15\%$) по сравнению с исходным уровнем; $p < 0.05$ и после двух недель ($80.7\% \pm 0.16\%$) по сравнению с исходным уровнем; $p < 0.05$; с противоположной ноги никакого

эффекта получено не было; 3) у пациентов в группе терапии было выявлено значимое снижение спастичности по МШЭ, измеряемое со стимулируемой ноги (Friedman ANOVA $\chi^2 = 24.29$; $p < 0.001$), но не с противоположной. Таким образом, продемонстрирован положительный эффект iTBS на снижение спастичности у пациентов с рассеянным склерозом. Однако длительности эффекта не оценивалась. В 2011 году F. Mori и соавторы также проводили исследование влияния рТМС на спастичность у пациентов с РС. Пациенты были разделены на 3 группы: 1) получали 10 сеансов тета-вспышек; 2) получали 10 сеансов iTBS и 10 сеансов ЛФК; 3) получали 10 сеансов плацебо-стимуляции и ЛФК до 2х месяцев. В результате работы были сделаны следующие выводы: 1) снижение уровня спастичности по МШЭ в группе ТМС+ЛФК на 38%, только ТМС на 52% и на 25% после 2х месяцев ЛФК; 2) комбинация ТМС и ЛФК обеспечивает более выраженный эффект не только на уровень спастичности, но и на повседневную активность, чем одна только стимуляция [84].

Н. Kumru и соавторы, в 2010 году в свою очередь исследовали эффективность высокочастотной ТМС (20 Гц) на спастичность у 14 пациентов после повреждения спинного мозга [70]. Пациенты оценивались по модифицированной шкале Эшворта, визуальной аналоговой шкале (ВАШ), шкале оценки спастичности после повреждения спинного мозга (SCAT), а так же путем измерения амплитуды соотношения Н/М. В результате было получено: 1) при оценке спастичности по МШЭ было отмечено ее снижение после первого и последнего сеанса ТМС по сравнению с исходным уровнем ($p < .006$); этот эффект сохранялся спустя неделю после окончания курса ($p = 0.01$); 2) частота и выраженность спазмов значительно снизилась после первого и последнего сеанса ТМС по MPSFS; 3) значительное снижение спастичности после первого и последнего сеанса ТМС было отмечено по SCAT ($p < 0.04$) и эффект сохранялся спустя неделю после стимуляции ($p = 0.049$); 3) в группе плацебо не было получено никаких клинических и нейрофизиологических изменений; 4) По ВАШ у 13 из 14 пациентов, получавших рТМС отмечено значительное снижение

спастичности после первого и последнего сеанса по сравнению с исходным уровнем ($p < 0.002$); у 12 из 14 пациентов этот эффект сохранялся спустя неделю после завершения курса ($p = 0.004$); 5) независимо от группы терапии или плацебо, не было получено значимой разницы в измерении амплитуды Н/М соотношения, Т-рефлекса после первой и последней ТМС сессии по сравнению с исходным уровнем; 6) при измерении спастичности по МШЭ не было получено значимой разницы между пациентами с травматическим и не травматическим поражением спинного мозга. Таким образом, авторы показали положительное влияние высокочастотной ТМС на спастичность у пациентов с неполным повреждением спинного мозга.

Полученные данные показали возможную эффективность высокочастотной или iTBS стимуляции зоны М1 спастичной ноги при наличии очага поражения на уровне спинного мозга. В нашей работе были проанализированы несколько исследований класса доказательности II и III. Таким образом, с учетом рекомендаций EFNS 2015, эффективность антиспастического эффекта рТМС соответствует уровню рекомендаций В.

Тем не менее, с учетом накопленных данных возможный терапевтический потенциал рТМС в настоящее время не изучен. Невозможно выработать критерии к выбору того или иного протокола стимуляции для каждого пациента. Кроме того, необходимо внедрение новых, более эффективных протоколов стимуляции.

Существующие ограничения в исследованиях эффективности рТМС на уровень спастичности

Большинство исследований, посвященных изучению влияния рТМС на уровень спастичности ограничены по количеству больных, разнородны по нозологическим группам. Так, например, в группу спинальной спастичности были объединены пациенты с миелитами, травмами спинного мозга и рассеянным склерозом. Отдельный интерес представляют пациенты с рассеянным склерозом. Во всех имеющихся исследованиях была выбрана когорта пациентов с

ремитирующим типом течения рассеянного склероза, вне стадии обострения. Как правило, такие пациенты находятся на иммуномодулирующей терапии, то есть принимают препараты изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС). Кроме того, симптоматика (проявление спастичности) может варьировать в зависимости как от периода заболевания, так и от множества других факторов. В таком случае, мы не всегда сможем указать точно причину снижения спастичности: произошло ли это под действием рТМС или это является совокупностью различных факторов. Существенным недостатком представляется недостаток дизайнов исследований, а именно, отсутствие методов, позволяющих оценить механизмы продолженного действия рТМС, выделить предикторы эффективности.

Таким образом, актуальность данного исследования обусловлена остро стоящей на сегодняшний день проблемой инвалидизации больных с ВПРС. Разработка эффективного и безопасного метода воздействия на один из самых часто встречающихся симптомов ВПРС позволит повысить качество социальной и двигательной реабилитации.

Глава 2. Материалы, методология и методы исследования

2.1. Общая характеристика больных

Исследование проводилось на базе VI неврологического отделения ФГБНУ НЦН (заведующая – 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 вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза (ВПС).

Согласно классификации форм РС, вторично-прогрессирующим течением называют такой тип, при котором наблюдается хроническое прогрессирование симптомов и нарастание уровня инвалидизации. Кроме того, возможны отдельные периоды обострения с последующей стабилизацией симптомов.

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 МШЭ 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 МШЭ, 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

В исследование были включены пациенты со вторично-прогрессирующей формой РС и нижним спастическим парапарезом. Известно, что абсолютным

противопоказанием для проведения рТМС является наличие металлических имплантов в голове. Тем не менее, из соображений безопасности мы также не включали в исследование пациентов с эпилептиформной активностью на рутинной ЭЭГ и другими состояниями, повышающими риск развития эпилептического приступа во время проведения рТМС [4].

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.

2.2. 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.

Всем пациентам проводилось картирование моторной области спастичной ноги для выбора точки стимуляции.

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.

На момент участия в исследовании только 12% пациентов принимали миорелаксанты в течение не менее месяца до начала исследования. В таком случае доза и прием препаратов не изменялись на протяжении всего периода наблюдения.

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

2.2.1. Методика выбора точки стимуляции

Для выбора точки стимуляции было проведено картирование моторной зоны *m. tibialis anterior* спастичной (ТА) ноги на аппарате eXimia NBS Nexstim.

Для построения трехмерной модели головного мозга в системе NBS eXimia Nexstim и точной локализации места стимуляции, осуществлялась загрузка данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режиме MPR в систему Nexstim и соотнесение реальных анатомических образований (переносица, козелки ушей) с данными образованиями на МРТ. Пациент располагался в кресле Nexstim. Для проведения дальнейшей навигации пациенту надевали очки с датчиками положения и производили разметку при помощи специального пера в области переносицы и козелков ушей для соотнесения их положения с выбранными точками на МРТ. Затем пером производили разметку указанных на изображении участков головы пациента. Таким образом, в режиме реального времени возможно точное сопоставление положения картирующей или стимулирующей катушки и необходимой области головного мозга. После выбора точки стимуляции становится возможным в последующем ее стимуляция с точностью до 1-2 мм.

Регистрирующие электроды накладывались согласно атласу [73] [73] на ТА спастичной ноги.

Методика картирования проводилась при помощи парной стимуляции моторной коры для появления вызванного моторного ответа (ВМО). За моторный порог была принята минимальная интенсивность магнитной стимуляции (в %) при которой более чем в половине (из 10) повторных стимулов регистрировался ВМО с амплитудой более 50 мкВ. Для контроля расслабленности мышц ноги в течение всего эксперимента регистрировалась накожная электронейромиография (ЭНМГ).

При отсутствии ВМО в покое, точка стимуляции была определена по максимальной амплитуде ВМО во время произвольного мышечного сокращения.

2.2.2. Методика проведения рТМС

В каждой группе ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) проводилась на аппарате Magstim Rapid 2 с помощью калиброванной под навигационную систему восьмиобразной катушки (10 сеансов). Пациент располагался в кресле Nextim. Затем производилась разметка переносицы, козелков ушей и участков головы для соотнесения их с изображением на рабочей станции. Производился выбор найденной ранее точки с указанием о проведении ритмической стимуляции. Благодаря возможностям станции Magstim Rapid 2, данный протокол был занесен в память и использовался в дальнейшем без изменений.

2.2.3. Клиническая оценка моторных и немоторных проявлений спастичности

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

Модифицированная шкала Эшворта

С целью уменьшения погрешностей из-за суммирования показателей мышечного тонуса в разных группах мышц, а так же для определения влияния рТМС на конкретные мышцы, а не на всю ногу в целом, нами было выбрано определение уровня спастичности в сгибателях-разгибателях голеней.

Подробное описание МШЭ представлено в приложении А (таблица А.1). Балл для каждой ноги записывался отдельно. В последующем анализе показатели с обеих ног рассматривались как два случая.

Пациенты оценивались до начала лечения и после окончания последнего сеанса стимуляции.

Визуальная аналоговая шкала

Данная шкала заполнялась самим пациентом. Каждому участнику исследования было предложено определить свой уровень спастичности по 11-балльной шкале, исходя из того, что 0 – обозначался как отсутствие проявлений спастичности, а 10 - как максимально возможная спастичность (приложение А, таблица А.2).

Пациенты заполняли данную шкалу до начала стимуляции, после окончания последнего сеанса стимуляции, а также спустя 2 недели и 12 недель после окончания последнего сеанса стимуляции звонком по телефону.

Субъективная шкала оценки спастичности (SESS)

Данный опросник состоит из 6 баллов (от 0 до 5) и основан на определении уровня спастичности с учетом ее влияния на повседневную активность (приложение А, таблица А.3). Чем выше поставленный бал, тем выше уровень спастичности и ее влияние на привычные процессы жизнедеятельности. Заполнялся опросник самим пациентом. Оценка производилась до начала стимуляции, после окончания последнего сеанса стимуляции, а также спустя 2 недели и 12 недель после окончания последнего сеанса стимуляции звонком по телефону.

Опросник боли, связанной со спастичностью

Для изучения влияния рТМС на немоторные проявления спастичности был применен опросник боли, связанной с повышенным мышечным тонусом (приложение А, таблица А.4). Опросник предназначен не столько для определения самого уровня боли, сколько ее влияния на аспекты повседневной жизни. Данный подход обеспечивает более точное определение выраженности

болевых ощущений. Пациентам предлагалось заполнить его исходя из своих ощущений в течение последних двух недель.

Данный опросник имеет 6 вопросов. Каждый вопрос имеет следующие градации с соответствующими баллами от 1 до 5: «вообще не повлияли», «в небольшой степени», «умеренно», «довольно сильно», «чрезвычайно сильно». Ответ на каждый вопрос суммировался для определения общего показателя. Чем выше балл за каждый ответ, и, соответственно, сумма баллов, тем выше влияние боли на повседневную активность.

Пациенты заполняли данную шкалу до начала стимуляции, после окончания последнего сеанса стимуляции, а также спустя 2 недели и 12 недель после окончания последнего сеанса стимуляции звонком по телефону.

Пациентам предлагалось заполнить опросник исходя из своих ощущений в течение последних двух недель. Таким образом, учитывалось состояние пациента в течение двух недель до начала терапии, на момент окончания терапии, на момент окончания двух недель и 12 недель после терапии.

Модифицированная шкала усталости

Для изучения влияния данных протоколов рТМС на утомляемость была применена модифицированная шкала усталости (MFIS) (приложение А, таблица А.5).

Данная шкала является модифицированным вариантом Шкалы Усталости (Fatigue Impact Scale), и состоит из 21 вопроса с максимальным баллом 84. Каждый вопрос имеет следующие градации с соответствующими баллами от 0 до 4: «никогда», «редко», «иногда», «часто», «всегда». Чем выше балл за каждый ответ, и, соответственно, сумма баллов, тем выше уровень утомляемости.

Пациенты оценивались 4 раза: до начала стимуляции, после проведения 10 сессий, через 2 недели и через 12 недель после проведения стимуляции (последние 2 раза - опрос по телефону).

2.2.4. Клиническая оценка уровня инвалидизации

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

Оценка неврологического осмотра проводилась при помощи шкалы J.F. Kurtzke. Шкала состоит из нескольких подшкал и основана на оценке следующий групп симптомов: 1)зрительная функция; 2)стволовые функции; 3)пирамидные функции; 4)мозжечковые функции; 5)сенсорные функции; 6)функции мочевого пузыря и кишечника; 7)функции мышления. Каждая группа оценивается баллом от 0 до 5, в некоторых случаях до 6. Чем выше балл, тем выше степень повреждения. Баллы по каждой подшкале суммируются для получения общего показателя.

Для определения уровня инвалидизации использовалась расширенная шкала инвалидизации (EDSS). Данная шкала оценивает преимущественно нарушение двигательной активности и способности к самообслуживанию. Данная шкала содержит баллы от 0 до 10 с наличием промежуточных баллов (0,5). Чем выше балл, тем выше степень инвалидизации.

2.2.5. Сравнение клинической эффективности высокочастотной стимуляции (10 Гц) и стимуляции тета-вспышками (iTBS)

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.

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

1. Группа высокочастотной рТМС с частотой 10 Гц, 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.

Не выявлено статистически значимых различий между исследованными группами по возрасту. Однако группы отличались друг от друга по соотношению мужчин и женщин.

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.

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

В данную часть исследования было включено 34 пациента с ВПРС склерозом, которые были распределены на 3 группы.

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].

Пациенты были распределены методом компьютерной рандомизации. Оценивающий невролог и пациент не знали принадлежность к группе до конца периода наблюдения.

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 вспышек - 10, общее количество стимулов в одну сессию - 1200.

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.

2.3. Изучение динамики нейрометаболитов 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 вручную в моторную область ноги (сенсо-моторной) (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.

Ниже представлены основные метаболиты и соответствующие им средние значения химического сдвига, пики которых и определяются при протонной МР спектроскопии: NAA – N-ацетиласпартат (2,0 ppm); Cho – холин (3,2 ppm); Cr – креатин (3,03 и 3,94 ppm); mI – миоинозитол (3,56 ppm); Glx – глутамат и глутамин (2,1-2,5 ppm); Lac – лактат (1,32 ppm); Lip – липидный комплекс (0,8-1,2 ppm) [3].

2.4. Статистическая обработка результатов

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.

Глава 3. Результаты

3.1. 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, Ме 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, Ме 15 [7; 21]. Четких различий в длительности заболевания между мужчинами и женщинами выявлено не было. Было отмечено, что у пациентов 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 во вторично-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). При сопоставлении балла по данной шкале и возраста пациентов не было выявлено какой либо взаимосвязи (таблица 2).

Таблица 2 — Сопоставление демографических данных и уровня инвалидизации

	Балл по EDSS						
	4,5	5,0	6,0	6,5	7	7,5	8,0
n	1	2	21	22	7	2	1
Пол м/ж	0/1	1/1	9/12	10/12	4/3	2/0	1/0
Возраст,годы, Me	46	37	40	47	52	34	59

При анализе прошедшего времени от момента появления первых симптомов заболевания до постановки диагноза было выявлено, что у 45% больных диагноз был установлен в первые 5 лет, и, соответственно у 55% позже.

При этом даже в случаях своевременной постановки диагноза (в течение года после появления первых симптомов) и начатой терапии, с течением времени заболевание приобретало прогрессирующий характер. У 15% больных прогрессирование заболевания наступало уже через год после клинического дебюта.

Таким образом, на сегодняшний день, переход течения заболевания во вторично-прогрессирующее является относительно закономерным процессом, так как у включенных в данное исследование пациентов он наступал как на фоне терапии, так и без. Возможно предположить ранний переход заболевания в прогрессию ввиду злокачественности течения самого патологического процесса. Однако детальный анализ всех факторов, приводящих к прогрессированию заболевания, не являлся целью данной работы.

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%

Ввиду критериев отбора пациентов в исследование, все они имели симптомы пирамидной недостаточности, а именно нижний спастический парапарез (НСП). При этом представленность остальных симптомов соответствовала данным по популяции больных с РС [Poser et al., 2004].

В рамках НСП у всех пациентов присутствовала спастичность от умеренной (20%) до выраженной (80%) степени при оценке по МШЭ.

Кроме того, с учетом дизайна исследования у всех пациентов мы оценивали уровень боли, связанной со спастичностью, и утомляемость.

Уровень боли, связанной со спастичностью, оценивался по шкале боли, в которой минимальный балл (то есть отсутствия влияние боли на сон, отдых, повседневную активность) был равен 6. Любое превышение данного балла расценивалось как наличие повышенного уровня боли. 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.

Таким образом, после оценки клинических характеристик больных с ВПРС можно сделать следующее заключение. Поражение пирамидных путей с формированием нижнего спастического парапареза, – один из наиболее часто встречающихся симптомов. При этом наиболее часто (до 90%) уровень спастичности достигает умеренной или выраженной степени проявления.

Клиническая картина пациента с ВПРС представлена сочетанием множества симптомов поражения разных функциональных систем (до 4-7). Как

было видно из таблиц 1 и 2, у большинства пациентов (76%) уровень инвалидизации, измеренный по шкале EDSS составлял 6-6,5 баллов. Таким образом, нарастание нижнего спастического пареза и полисимптомность клинической картины больных с ВПРС делает их более подверженными инвалидизации и социальной дезадаптации.

При этом наиболее часто встречающийся симптом НСП состоит из двух компонентов: наличие моторного дефицита и спастичность. Наличие моторного дефицита как такового у пациентов с ВПРС трудно поддается коррекции. Однако повышенный уровень спастичности возможно уменьшить до необходимого состояния для облегчения повседневной активности пациентов.

3.2. Изучение эффективности и безопасности двух протоколов рТМС на моторные и немоторные проявления спастичности у пациентов с ВПРС

Все пациенты исходно были сопоставимы по уровню инвалидизации при оценке по шкалам EDSS и KFS. После прохождения курса терапии уровень инвалидизации по указанным шкалам оставался прежним во всех группах исследования.

В нашем исследовании в рамках изучения безопасности применения рТМС проводился контроль появления серьезных побочных эффектов. К таковым относятся: развитие эпилептических приступов, обмороков. Учет других, описанных в литературе, возможных побочных эффектов не проводился, так как их возникновение не приводит к прекращению курса терапии.

У всех пациентов не отмечалось серьезных побочных эффектов, а именно не было зарегистрировано эпилептических приступов, обмороков ни во время процедуры рТМС, ни после.

Все больные, получавшие миорелаксанты до включения в исследование, продолжали получать препараты в прежних дозировках на протяжении всего протокола исследования, включая период наблюдения (12 недель).

Пациенты, не получавшие миорелаксанты на протяжении не меньше 1 месяца до начала исследования, были информированы о невозможности приема данных препаратов на период их участия в исследовании.

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

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.

Выбор точки стимуляции и построение карт моторного представительства *m. tibialis anterior*

Ни у одного из пациентов не удалось в покое зарегистрировать вызванный моторный ответ, поэтому точка стимуляции определялась по максимальной амплитуде ВМО во время произвольного мышечного сокращения.

3.2.1.1. Сравнение антиспастического эффекта двух протоколов рТМС

Анализ антиспастического эффекта по МШЭ

При оценке спастичности по МШЭ 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) ($p<0,001$) (таблица 3; рисунок 1а, 1 б) .

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

У 4-х больных во второй группе (iTBS) отмечалось появление мышечной гипотонии до завершения 10 сеансов (после 5-го сеанса), что усиливало

проявление пареза в мышцах ног и вызывало ухудшение ходьбы. При этом исходная степень спастичности была от умеренной до выраженной при измерении по МШЭ. В данном случае лечение было завершено до окончания 10 сессий.

Таблица 3 - Динамика мышечного тонуса на фоне проводимой терапии

Группа	Оценка мышечного тонуса по МШЭ, баллы		p
	T0	T1	
1 группа (10 Гц)	3 [3; 3]	2 [1; 2]	0,001
2 группа (iTBS)	3 [2; 3]	1,5 [0; 2]	<0,001

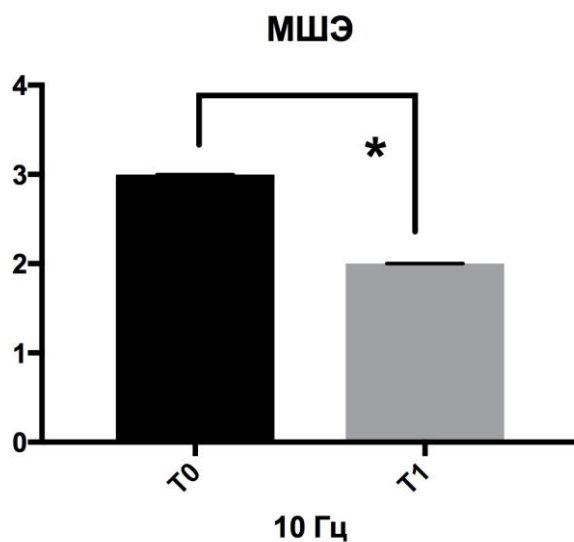


Рисунок 1 а – Изменение уровня спастичности по МШЭ в первой группе (10 Гц)

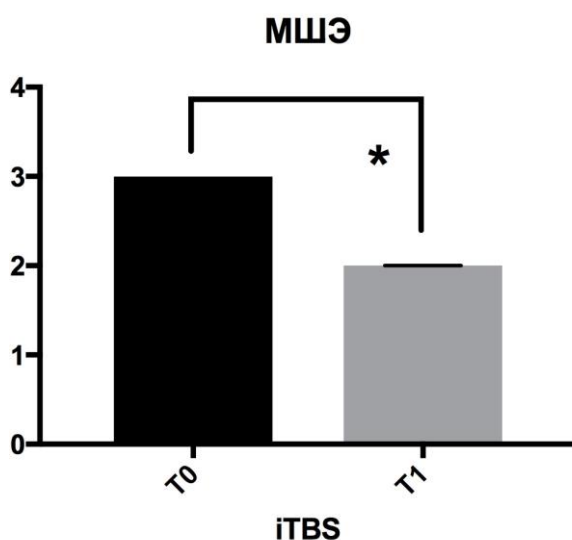


Рисунок 1 b – Изменение уровня спастичности по МШЭ во второй группе (iTBS)

Анализ антиспастического эффекта по субъективной шкале оценки спастичности при использовании двух протоколов стимуляции рТМС

При оценке спастичности по SESS в первой группе (10 Гц) получено снижение ее уровня сразу после завершения 10 сеансов (T1) и через 2 недели (T2) 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 (T3) ($p = 0,043$) (Таблица 4; рисунок 2a, 2 b). Таким образом, в группе iTBS был получен более длительный антиспастический эффект.

Таблица 4 - Динамика изменения мышечного тонуса по субъективной шкале оценки спастичности

Группа	Период наблюдения			
	T0	T1	T2	T3
1 группа (10 Гц)	4 [4; 4]	3,5 [3; 4] *, p=0,07	3 [3; 3] *, p=0,07	4 [3; 4], p=0,13
2 группа (iTBS)	4 [4; 5]	3 [1; 4] *, p=0,02	3 [2; 3] *, p<0,01	3 [3; 4] *, p=0,04

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

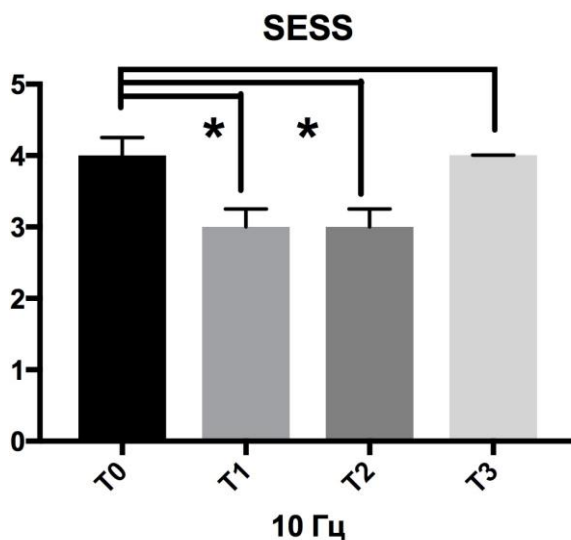


Рисунок 2 а - Изменение мышечного тонуса по субъективной шкале оценки спастичности в первой группе

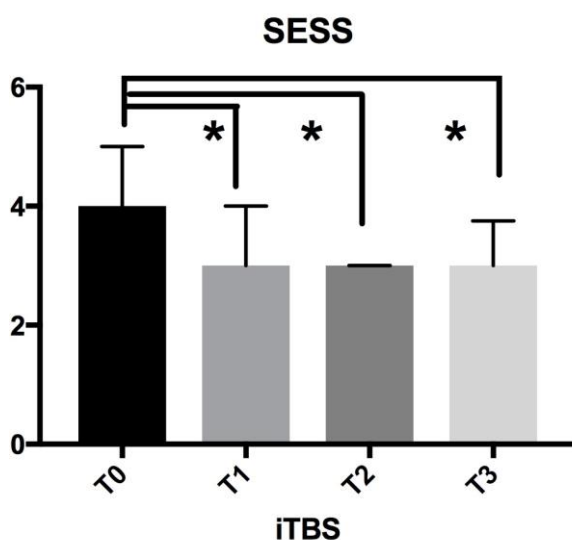


Рисунок 2 б - Изменение мышечного тонуса по субъективной шкале оценки спастичности во второй группе

Анализ антиспастического эффекта по визуальной аналоговой шкале оценки спастичности

При оценке уровня спастичности по ВАШ было выявлено значимое снижение спастичности в первой группе сразу после терапии (T1) и через 2 недели после окончания протокола стимуляции (T2) (таблица 5; рисунок 3а, 3б).

В других группах значимого снижения спастичности получено не было.

Таблица 5 - Динамика оценки спастичности по ВАШ

Группа	Период наблюдения			
	T0	T1	T2	T3
1 группа (10 Гц)	8 [7; 8]	7 [4; 8]*, p= 0,01	6 [5; 8]*, p=0,02	8 [5; 8], p=0,81
2 группа (iTBS)	7 [6; 9]	6 [4; 7], p=0,07	5 [5; 6], p=0,07	5 [4; 5], p=0,07

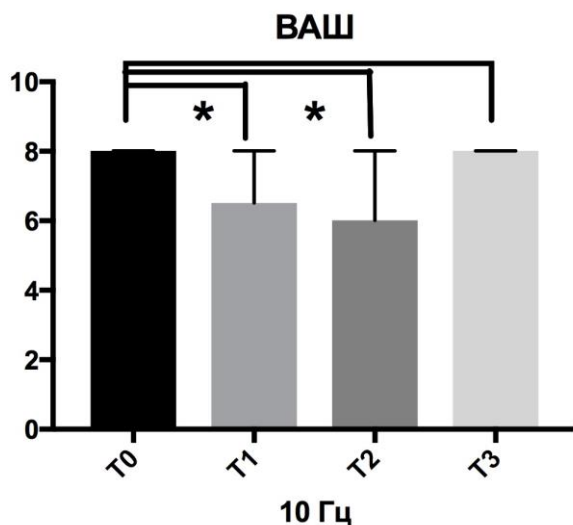


Рисунок 3 а - Динамика уровня спастичности по ВАШ в первой группе

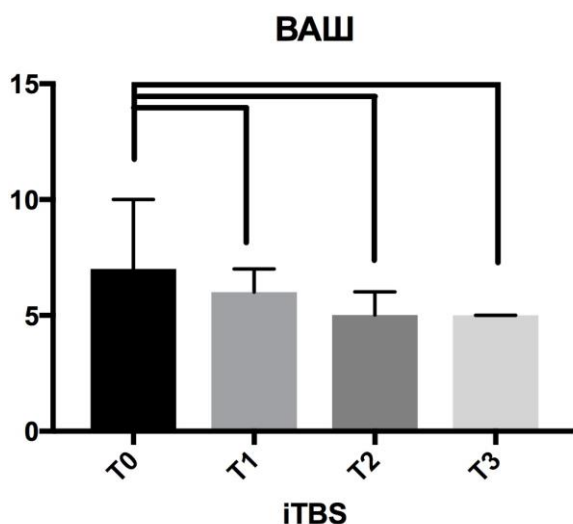


Рисунок 3 б - Динамика уровня спастичности по ВАШ во второй группе

3.2.1.2. Изучение влияния рТМС на немоторные проявления спастичности

Анализ влияния рТМС на уровень боли, связанный со спастичностью

При анализе результатов опросника боли группы отличались между собой по исходному уровню. В первой группе уровень боли был исходно выше (18,5 [14; 21]) по сравнению со второй (7,5 [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 (Таблица 6, рисунок 4 а, 4b).

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).

Таблица 6 - Динамика уровня боли, связанной со спастичностью

Группа	Период наблюдения			
	T0	T1	T2	T3
1 группа (10 Гц)	19 [14; 21]	14 [9; 16], $p=0,81$	6 [6; 11]*, $p=0,04$	10 [6; 17], $p=0,13$
2 группа (iTBS)	8 [7; 14]	11 [6; 15], $p=0,72$	9 [6; 12], $p=0,11$	6 [6; 17], $p=0,82$

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

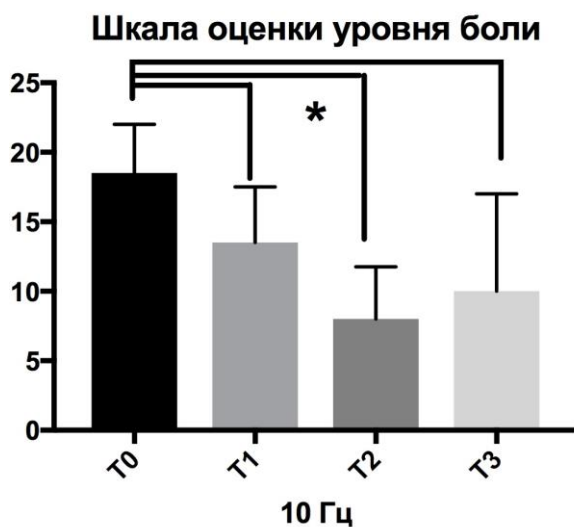


Рисунок 4 а - Динамика уровня боли в первой группе

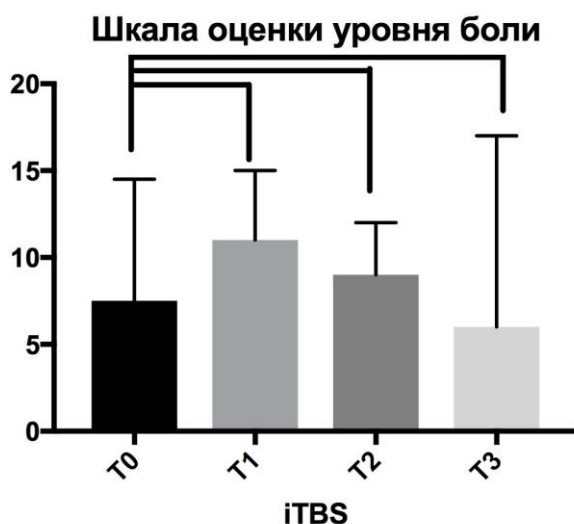


Рисунок 4 б - Динамика уровня боли во второй группе

Анализ изменения уровня утомляемости на фоне рТМС по
модифицированной шкале оценки усталости

При анализе показателей утомляемости на фоне применения рТМС, было получено, что в первой группе (10 Гц) выявлено статистически значимое уменьшение утомляемости сразу после терапии (T1) и через 2 недели после окончания лечения (T2). Спустя 12 недель отмечалось нарастание утомляемости до исходных величин (таблица 7, рисунок 5а, 5б).

Во второй группе (iTBS) достоверное улучшение по шкале MFIS2 (уменьшение утомляемости) было отмечено сразу после окончания стимуляции (T1). В последующем периоде наблюдения отмечалось незначительное нарастание уровня утомляемости.

Таблица 7 - Динамика уровня утомляемости по шкале MFIS-2

Группа	Период наблюдения			
	T0	T1	T2	T3
1 группа (10 Гц)	30 [19; 39]	20 [12; 28] *, p=0,02	19 [12; 25] *, p=0,02	26 [22; 30], p=0,72
2 группа (iTBS)	24 [9; 29]	19 [5; 34] *, p<0,01	19 [4; 29], p=0,75	17 [5; 25], p=0,38

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

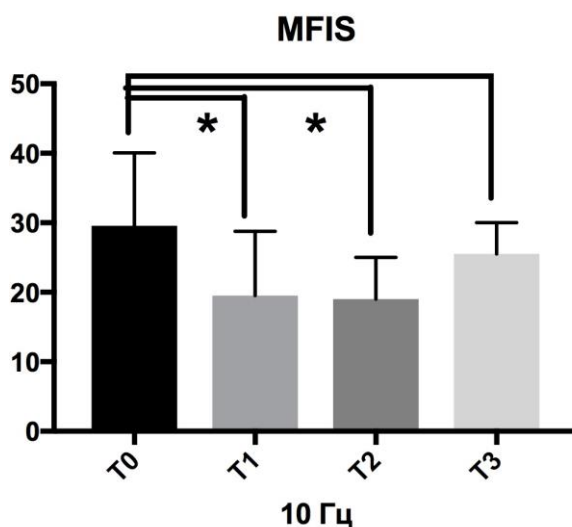


Рисунок 5 а - Динамика уровня утомляемости по MFIS в первой группе

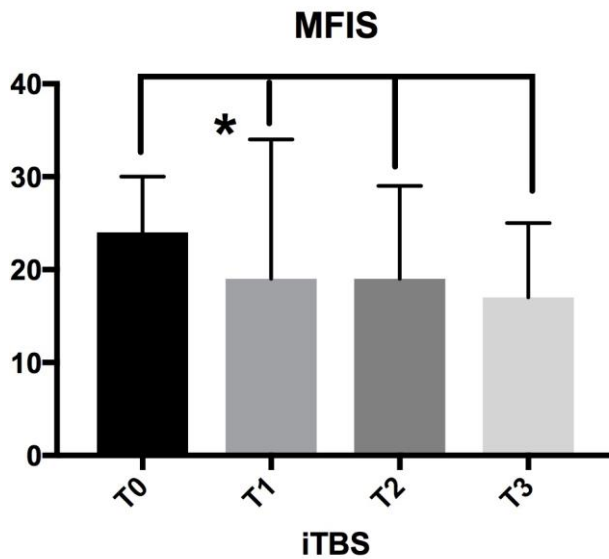


Рисунок 5 б - Динамика уровня утомляемости по MFIS во второй группе

В результате данной части работы была продемонстрирована клиническая значимость двух протоколов рТМС в снижении спастичности у пациентов с ВПРС [133]. Была выявлена продолжительность антиспастического эффекта: она составляла 12 недель в группе iTBS и, как минимум, 2 недели в группе 10 Гц.

При оценке влияния рТМС на немоторные проявления спастичности было выявлено положительное влияние обоих протоколов на утомляемость. Однако данный эффект был непродолжительным (до 2х недель).

При более высоком исходном уровне боли в группе 10 Гц было продемонстрировано положительное влияние данного протокола на снижение данного показателя.

Таким образом, с учетом полученных данных о клинической эффективности двух протоколов рТМС и их отличий в эффектах, следующим этапом было проведено двойное слепое исследование с группой контроля с целью получения более убедительной доказательной базы.

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

Обозначение временных интервалов во второй части исследования будет аналогичным первой.

Выбор точки стимуляции и построение карт моторного представительства m. tibialis anterior

На втором этапе исследования также не удалось зарегистрировать вызванный моторный ответ в покое, поэтому точка стимуляции определялась по максимальной амплитуде ВМО во время произвольного мышечного сокращения.

3.2.2.1. Оценка антиспастического эффекта рТМС в сравнении с плацебо

Анализ антиспастического эффекта по МШЭ

При оценке спастичности по МШЭ в первой группе (20 Гц) на фоне проведенной терапии отмечено достоверное снижение мышечного тонуса (T0-T1) ($p < 0,001$) (таблица 8, рисунок 6а, 6б, 6с).

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) ($p = 0,44$).

Таблица 8 - Динамика мышечного тонуса по МШЭ

Группа	Оценка мышечного тонуса по МШЭ, баллы	p

	T0	T1	
1 группа (20 Гц)	3 [2; 3]	2 [1; 2]	<0,001
2 группа (iTBS)	3 [3;3]	2 [1; 2]	<0,001
3 группа (плацебо)	3 [2; 3]	3 [2; 3]	0,44

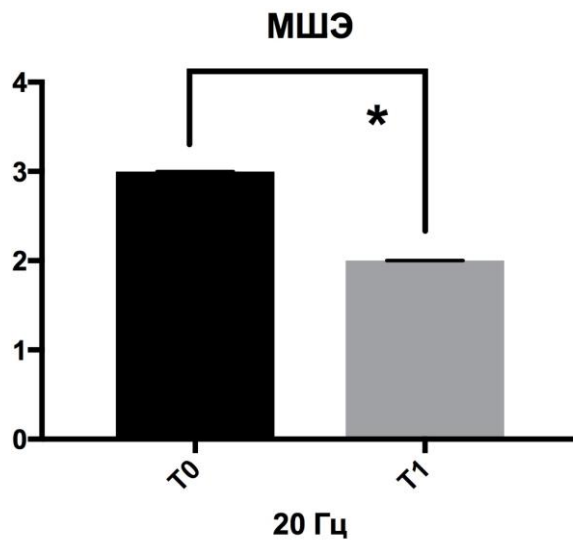


Рисунок 6 а - Динамика уровня спастичности по МШЭ в первой группе (20 Гц)

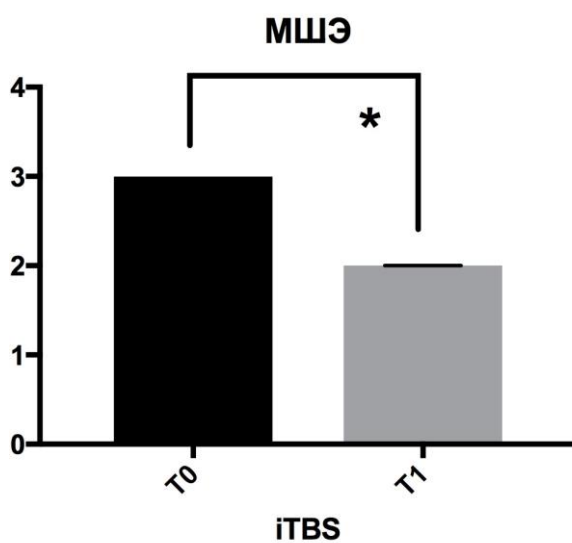


Рисунок 6 б - Динамика уровня спастичности по МШЭ во второй группе (iTBS)

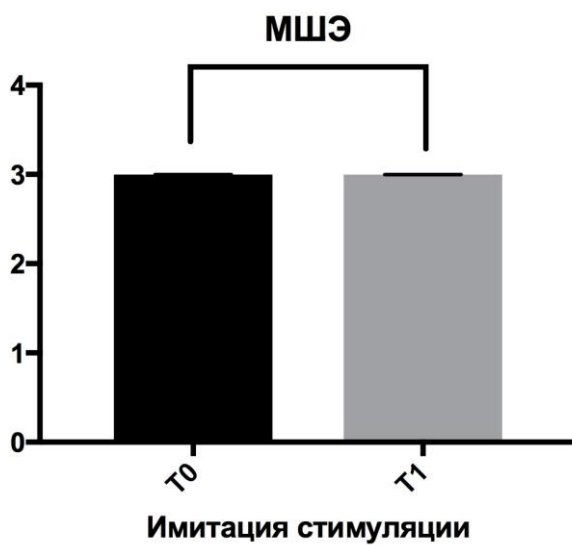


Рисунок 6 с - Динамика уровня спастичности по МШЭ в третьей группе (плацебо)

Анализ антиспастического эффекта по субъективной шкале оценки спастичности

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 (Т1), эффект нарастал и достиг значимых величин к завершению двухнедельного периода наблюдения (Т2). При опросе через 12 недель (Т3), спастичность у большинства больных вернулась к исходному уровню (таблица 9, рисунок 7а, 7b, 7с).

Во второй группе было выявлено значимое снижение спастичности по субъективным ощущениям сразу после терапии (Т1), эффект в данной группе сохранялся на протяжении 12 недель (Т3).

В группе, получавшей плацебо стимуляцию, отмечалось некоторое уменьшение спастичности сразу после завершения терапии (Т1). Однако спустя 2 недели (Т2) у всех пациентов она вернулась к прежнему уровню.

Таблица 9 - Динамика изменения мышечного тонуса по SESS

Группа	Период наблюдения			
	T0	T1	T2	T3
1 группа (20 Гц)	4 [4; 5]	3 [3; 4], p=0,28	3 [3; 3]*, p=0,04	4 [3; 4], p=0,28
2 группа (iTBS)	4 [3; 5]	3 [3; 4]*, p<0,01	3 [3; 3]*, p<0,01	3 [3; 4]*, p=0,04
3 группа (Плацебо)	4 [3; 5]	3 [3; 4], p=0,68	4 [3; 4], p=0,68	4 [4; 4], p=0,61

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

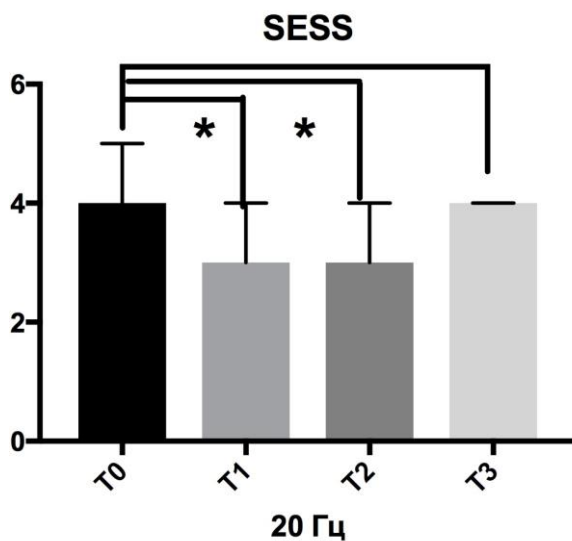


Рисунок 7 а - Динамика уровня спастичности по SESS в первой группе (20 Гц)

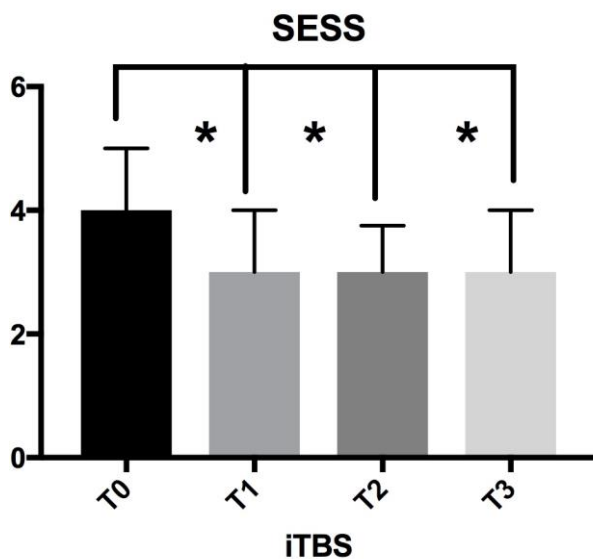


Рисунок 7 б - Динамика уровня спастичности по SESS во второй группе (iTBS)

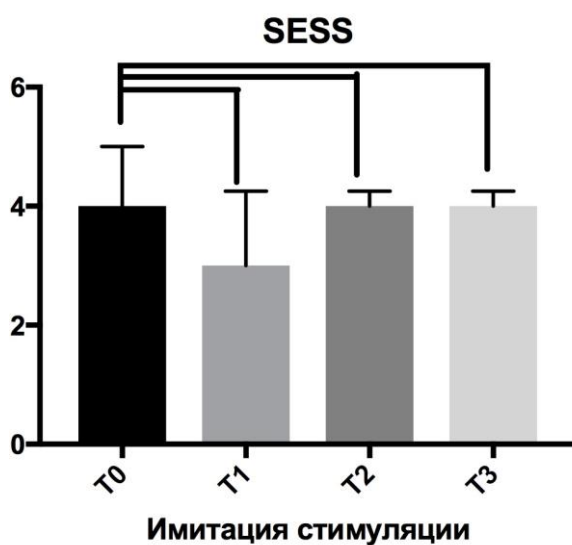


Рисунок 7 с - Динамика уровня спастичности по SESS в третьей группе (плацебо)

Анализ антиспастического эффекта по визуальной аналоговой шкале
оценки спастичности

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) (таблица 10, рисунок 8а, 8б, 8с).

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.

Таблица 10 - Динамика изменения уровня спастичности по ВАШ

Группа	Период наблюдения			
	T0	T1	T2	T3
1 группа (20 Гц)	7 [7; 9]	5 [4; 5]*, p<0,01	6 [4; 7]*, p=0,03	7 [6; 8], p=0,51
2 группа (iTBS)	6,5 [5; 10]	5 [5; 6], p=0,09	5 [4; 7], p=0,05	5,5 [5;7], p=0,14
3 группа (Плацебо)	8 [7; 9]	7 [5; 8]*, p=0,04	7,5 [6; 8], p=0,13	8 [6; 8], p=0,37

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

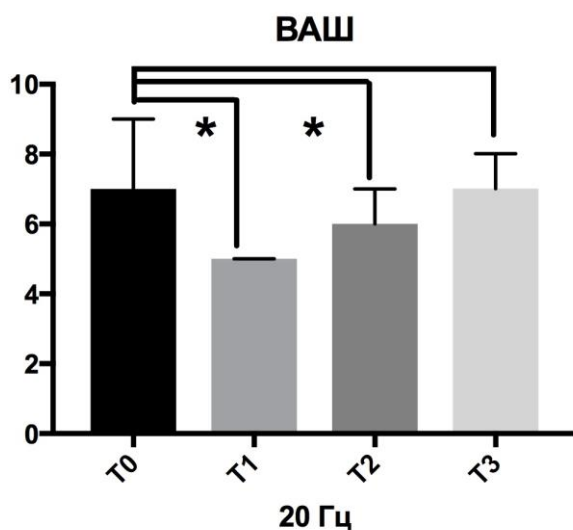


Рисунок 8 а - Динамика уровня спастичности по ВАШ в первой группе (20 Гц)

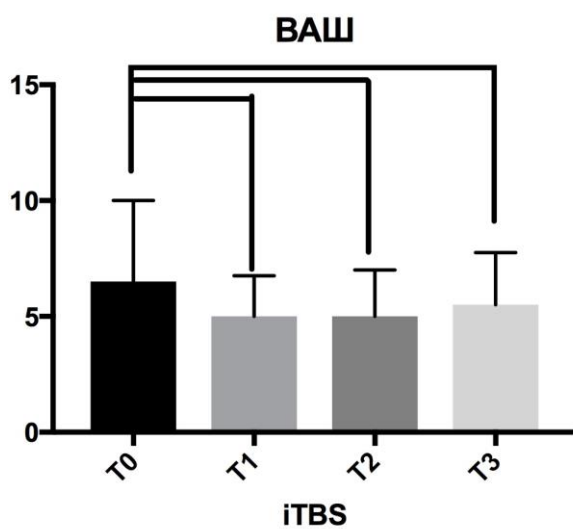


Рисунок 8 б - Динамика уровня спастичности по ВАШ во второй группе (iTBS)

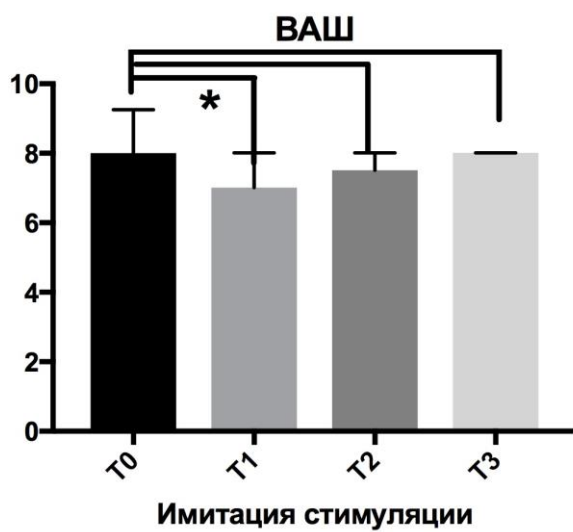


Рисунок 8 с - Динамика уровня спастичности по ВАШ в третьей группе (плацебо)

3.2.2.2. Изучение влияния рТМС на немоторные проявления спастичности

Анализ влияния рТМС на уровень боли, связанной со спастичностью

В группе 20 Гц отмечалось значимое снижение уровня боли после терапии (Т1), данный эффект сохранялся на протяжении двух недель после окончания терапии (Т2). К окончанию всего периода наблюдения (Т3) уровень боли вернулся практически до начальных величин. Других статистически значимых изменений за время наблюдения отмечено не было (Таблица 11; рисунок 9а, 9б, 9с).

Таблица 11 – Изменение уровня боли, связанной со спастичностью

Группа	Период наблюдения			
	T0	T1	T2	T3
1 группа (20 Гц)	20 [13; 23]	15 [8; 18]*, p=0,04	14 [6; 16]*, p=0,04	15 [10; 20], p=0,15
2 группа (iTBS)	19 [13; 21]	19 [10; 20], p=0,23	11,5 [6; 18], p=0,75	8 [6; 16], p=0,07
3 группа (Плацебо)	18 [11; 21]	16 [12; 17], p=0,18	12 [10; 17], p=0,07	17 [15; 17], p=0,18

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

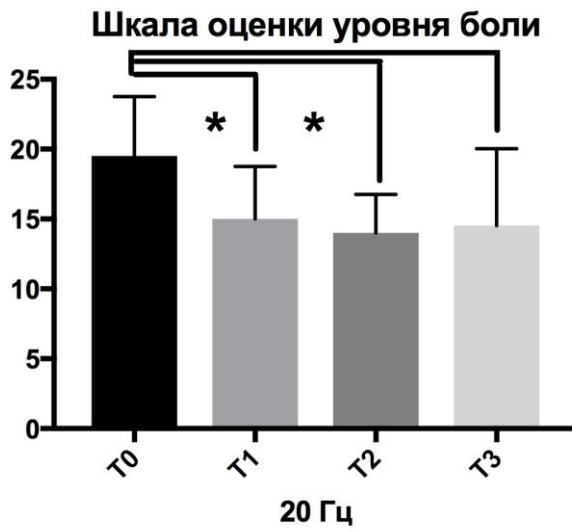


Рисунок 9 а - Динамика уровня боли в первой группе (20 Гц)

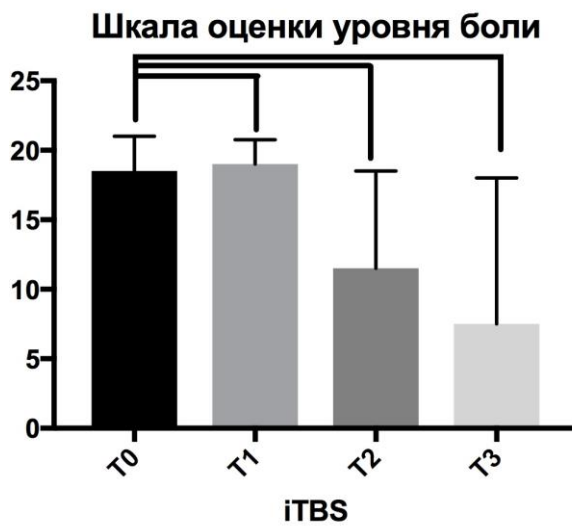


Рисунок 9 б - Динамика уровня боли во второй группе (iTBS)

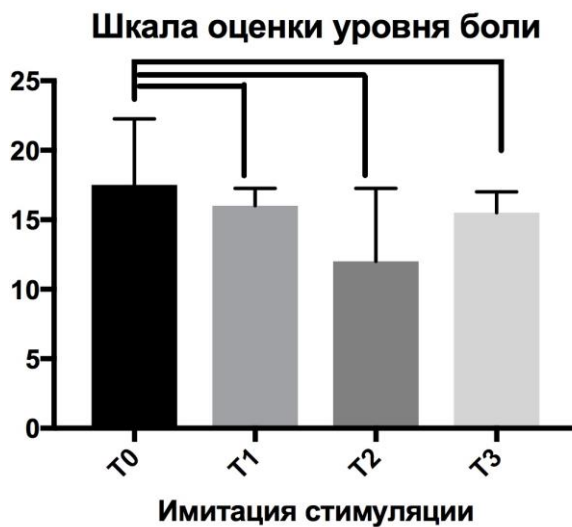


Рисунок 9 с - Динамика уровня боли в третьей группе (плацебо)

Анализ уровня утомляемости на фоне рТМС по модифицированной шкале
оценки уровня утомляемости

В первой группе (20 Гц) наблюдалось выраженное снижение уровня утомляемости после проведения терапии (T₁). При оценке через 2 недели (T₂) и 12 недель (T₃) уровень утомляемости постепенно нарастал до исходных значений (таблица 12; рисунок 10а, 10б, 10с).

Во второй группе (iТBS) снижение уровня усталости наблюдалось не только сразу после терапии (T₁), данный эффект накапливался и достиг своего наилучшего значения спустя 2 недели после завершения курса лечения (T₂). При оценке утомляемости через 12 недель (T₃), ее уровень вернулся к исходным показателям.

В третьей группе (плацебо) уровень спастичности незначительно снижался после курса терапии (T₁), однако в последующем имел тенденцию 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 12 - Динамика утомляемости по MFIS

Группа	Период наблюдения			
	T0	T1	T2	T3
1 группа (20 Гц)	25,5 [22; 32]	17 [15; 23]*, p=0,04	21 [13; 25]*, p=0,04	24 [14; 26]*, p=0,04
2 группа (iTBS)	28 [19; 35]	25 [13; 28], p=0,23	21 [6; 27], p=0,23	27 [20; 41], p=0,75
3 группа (Плацебо)	32 [28; 35]	26 [16; 32], p=0,13	27 [17; 32], p=0,13	28 [27; 34], p=0,99

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

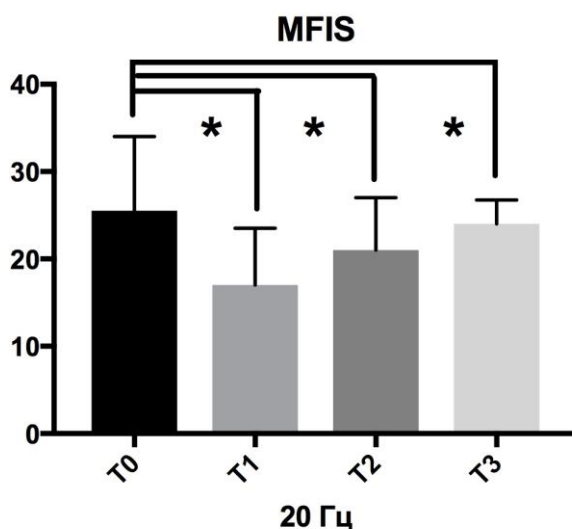


Рисунок 10 а - Динамика уровня утомляемости по MFIS в первой группе (20 Гц)

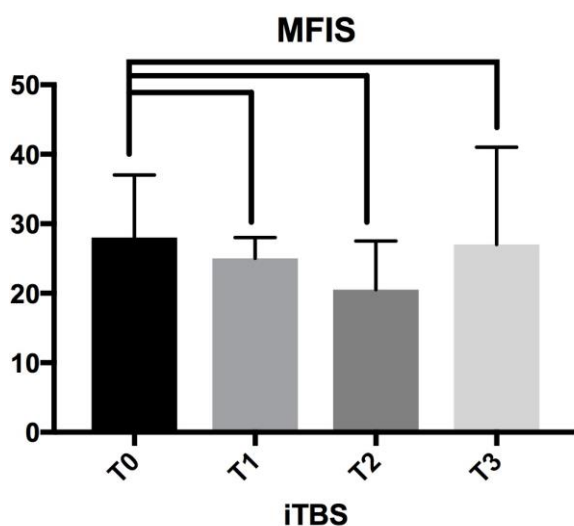


Рисунок 10 б - Динамика уровня утомляемости по MFIS во второй группе (iTBS)

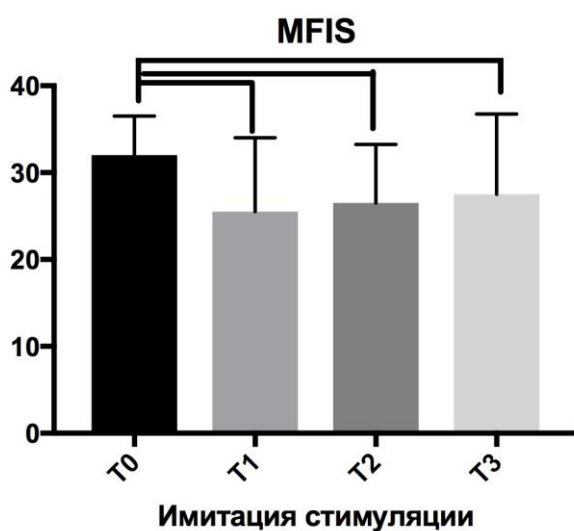


Рисунок 10 с - Динамика уровня утомляемости по MFIS в третьей группе (плацебо)

В результате данной части исследования была подтверждена клиническая значимость двух протоколов рТМС в снижении уровня спастичности.

Так же как и в предварительном исследовании, была выявлена большая продолжительность антиспастического эффекта в группе iTBS (12 недель).

Влияние рТМС на уровень боли согласуется с полученными данными в предыдущей части исследования. При сопоставимом исходном уровне боли в трех группах, положительное влияние на ее снижение наблюдалось только в группе высокочастотной стимуляции, что обусловлено, вероятно, различными механизмами продолженного действия высокочастотной стимуляции и iTBS.

При анализе влияния рТМС на уровень утомляемости в данной части работы было получено статистически значимое снижение только в группе, получавшей стимуляцию 20 Гц. В группе iTBS и плацебо группе статистически достоверных данных получено не было.

3.3. Изучение динамики соотношений нейрометаболитов в моторной коре под влиянием рТМС

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

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].

Группы были сопоставимы по исходным показателям уровня нейрометаболитов.

Первоначально были получены основные пики следующих метаболитов: миоинозитол, креатин, N-ацетиласпартат, холин. Затем производился подсчет полученных метаболитов по отношению к креатину: миоинозитол/креатин, N-ацетиласпартат/креатин, Холин/креатин.

Как представлено в таблице 13, статистически достоверного изменения соотношений метаболитов в первой группе получено не было. Наблюдалась тенденция к уменьшению соотношения миоинозитол/креатин.

Таблица 13 - Изменение соотношений нейрометаболитов в группе 20 Гц (n=12)

Соотношения	T0	T1	p
Миоинозитол/креатин	1,03 [0,89;1,22]	0,93 [0,78;1,15]	0,07
N-ацетиласпартат/креатин	1,85 [1,63;1,89]	1,92 [1,66;2,10]	0,23
Холин/креатин	0,84 [0,79; 0,90]	0,83 [0,75; 0,86]	0,55

В группе, получавшей стимуляцию тета-вспышками было получено статистически достоверное увеличение соотношения N-ацетиласпартат/креатин (таблица 14). Изменения других соотношений получено не было.

Таблица 14 - Изменение соотношений нейрометаболитов в группе iTBS (n= 12)

Соотношения	T0	T1	p
Миоинозитол/креатин	1,00 [0,81;1,16]	0,97 [0,77;1,17]	0,58
N-ацетиласпартат/креатин	0,98	1,78	<0,05

	[0,81; 1,02]	[1,62; 1,87]	
Холин/креатин	0,98 [0,81; 1,02]	0,89 [0,78; 1,00]	0,77

В плацебо группе статистически значимых изменений соотношений метаболитов получено не было (таблица 15).

Таблица 15 - Изменение соотношений нейрометаболитов в группе плацебо (n= 10)

Соотношения	T0	T1	p
Миоинозитол/креатин	0,91 [0,76;0,98]	0,86 [0,80;0,99]	0,77
N-ацетиласпартат/креатин	1,76 [1,66; 1,85]	1,78 [1,67; 1,85]	0,77
Холин/креатин	0,86 [0,81; 0,95]	0,90 [0,85; 1,01]	0,77

Таким образом, существенные изменения соотношений исследуемых нейрометаболитов были выявлены только в группе, получавшей стимуляцию тета-вспышками: после проведения 10 сеансов стимуляции отмечалось увеличение соотношения N-ацетиласпартат/креатин. Полученные данные коррелировали с полученным более выраженным и более продолжительным антиспастическим эффектом в группе iTBS.

3.4. Клинические примеры

Пример 1.

Больная К. 35 лет. Диагноз: Рассеянный склероз, вторично-прогрессирующее течение.

Анамнез: В 2006 году – удаление грыжи межпозвонкового диска на уровне L5-S1. В последующем стала отмечать слабость и прихрамывание на левую ногу. В 2008 году появилось онемение в пальцах правой кисти, слабость в ногах. При МРТ головного мозга было выявлено многоочаговое поражение белого вещества демиелинизирующего генеза. Установлен диагноз «Рассеянный склероз». Проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном с положительным эффектом. В последующем обострения, требующие терапии метилпреднизолоном, 1-2 раза в год. С 2012 года по декабрь 2015 года получала глатирамера ацетат («Копаксон»), который был отменен в связи с неэффективностью. В январе 2014 года – ухудшение состояния в виде нарастания слабости и скованности в ногах, появления шаткости при ходьбе. Проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном с незначительным эффектом. Примерно с 2014г заболевание приобрело вторично-прогрессирующий характер. В 2015г в связи с повышенным мышечным тонусом в ногах принимала тизанидин 12 мг в сутки в течение двух месяцев. Однако, на фоне приема препарата отмечалась выраженная слабость. Была переведена на баклофен 10 мг в сутки. В связи с выраженной слабостью и сонливостью, от приема препарата отказалась.

При поступлении в стационар обострения заболевания зарегистрировано не было, терапия кортикостероидами не проводилась, миорелаксанты не получала.

На момент осмотра до начала терапии

EDSS 6 баллов, FS 9 баллов. МШЭ при оценке в коленном суставе – 3 бала в обеих ногах. При ходьбе трудно сгибать ноги в коленных суставах. Уровень спастичности по ВАШ - 8 баллов, по SESS - 4. Уровень боли, связанный со спастичностью – 14. Уровень утомляемости по MFIS – 23. Пациентка принимала участие в первой части исследования. Проведено 10 сеансов (сессий) рТМС с использованием протокола iTBS в открытом дизайне. Кроме того, больная получала по 10 сеансов массажа ног и ЛФК.

Оценка состояния после окончания 10 сессий

EDSS – 6 баллов, FS – 9 баллов. Спастичность по МШЭ – 1 балл с двух сторон, по ВАШ - 4 балла, по SESS – 3 балла. При ходьбе стало возможным сгибать ноги в коленных суставах. Уровень боли, связанный со спастичностью – 12. Уровень утомляемости по MFIS – 19.

Оценка состояния в периоде наблюдения

При опросе через 2 недели: уровень спастичности по ВАШ - 5 баллов, по SESS – 3 балла. При ходьбе возможно сгибать ноги в коленных суставах.

При опросе через 12 недель: уровень спастичности по ВАШ - 6 баллов, по SESS – 3 балла. При ходьбе возможно сгибать ноги в коленных суставах. Уровень боли, связанный со спастичностью – 12. Уровень утомляемости по MFIS – 20.

Таким образом, данный клинический пример демонстрирует развитие вторично-прогрессирующего течения РС у пациентки с запоздалой постановкой диагноза и началом патогенетической терапии. Даже спустя 2 года от появления первых симптомов, установленного диагноза и впервые проведенной терапии кортикостероидами, терапия ПИТРС назначена не была. ПИТРС первой линии (глатирамера ацетат) пациентка начала получать спустя 8 лет от дебюта

заболевания, и получала его до момента перехода в прогрессирующую стадию. Данный пример хорошо демонстрирует значимость своевременной постановки диагноза и начала терапии. Прием глатирамера ацетата спустя 8 лет после дебюта в большинстве случаев не приносит стабилизации заболевания.

До начала исследования у больной было выраженное повышение мышечного тонуса, что приводило к ограничениям ходьбы и повседневной активности. Терапия миорелаксантами, проводимая в анамнезе, не приносила должного эффекта и была прекращена из-за наличия побочных эффектов. После проведения 10 сеансов iTBS у больной наблюдался стойкий антиспастический эффект на протяжении всего периода наблюдения (12 недель).

Уровень боли, связанный со спастичностью, исходно был невысоким. Во время терапии и после отмечалось незначительное его снижение.

Существенного влияния на утомляемость при использовании данного протокола получено не было.

Пример 2.

Больной М. 44 года. Диагноз: Рассеянный склероз, вторично-прогрессирующее течение.

Анамнез: Считает себя больным с 1996 года, когда появилась слабость в левой ноге. Был установлен диагноз «Рассеянный склероз». Получал пульс-терапию метилпреднизолоном. В последующем обострения были 1 раз в год, по поводу чего получал терапию метилпреднизолоном или препаратом «Синактен-депо». С 1999 года появились тазовые нарушения. С 2000 года слабость в ногах стала постепенно нарастать, становилось трудно ходить. С 2001 г мог пройти до 100 м, 2008-2009 – до 10 м, с 2009г не ходит. С 2001 г по 2006г получал интерферон бета-1а 22 мкг 3 раза в неделю. («Ребиф»). С 2005г по 2011 г получал интерферон бета-1а 44 мкг. С 2015 г по настоящее время получает интерферон бета-1а 44 мкг. С середины 2013 года беспокоит выраженная слабость и

скованность в ногах, что затрудняет самообслуживание. Принимал антиспастическую терапию: толперизон в общей суточной дозе 300 мг, тизанидин 12 мг в сутки без значимого эффекта, но с нарастанием общей слабости. В течение последних трех месяцев принимает препарат «Баклосан» 20 мг в сутки с незначительным эффектом на снижение уровня спастичности. При этом пациент отмечает нарастание слабости и ограничение повседневной активности, в связи с чем повышение дозировки препарата было не возможно. При поступлении в стационар обострения заболевания зарегистрировано не было, терапия кортикостероидами не проводилась.

На момент осмотра до начала терапии

EDSS 7 баллов, FS 14 баллов. МШЭ при оценке в коленном суставе – 4 бала в обеих ногах. Передвигается на инвалидной коляске, практически невозможно сгибать ноги в коленных суставах. Уровень спастичности по ВАШ - 9 баллов, по SESS - 5. Уровень боли, связанный со спастичностью – 16. Уровень утомляемости по MFIS – 24.

Пациент принимал участие во второй части исследования. Проведено 10 сеансов (сессий) рТМС с использованием протокола iTBS в двойном-слепом дизайне. Кроме того, больной получал по 10 сеансов массажа ног и ЛФК.

Оценка состояния после окончания 10 сессий

EDSS – 7 баллов, FS – 14 баллов. Спастичность по МШЭ – 3 балла с двух сторон, по ВАШ - 7 баллов, по SESS – 4 балла. Передвигается на инвалидной коляске, стало возможно сгибать ноги в коленных суставах. Уровень боли, связанный со спастичностью – 14. Уровень утомляемости по MFIS – 20.

Оценка состояния в периоде наблюдения

При опросе через 2 недели: уровень спастичности по ВАШ - 7 баллов, по SESS – 4 балла. Уровень боли, связанный со спастичностью – 14. Уровень утомляемости по MFIS – 19.

При опросе через 12 недель: уровень спастичности по ВАШ - 7 баллов, по SESS – 4 балла. Уровень боли, связанный со спастичностью – 14. Уровень утомляемости по MFIS – 20.

Данный пример демонстрирует формирование вторично-прогрессирующего течения у пациента с РС при условии своевременно установленного диагноза и начала терапии кортикостероидами. Однако, у пациента наблюдался неоднократный переход и перерывы в терапии ПИТРС одной группы.

При формировании НСП и выраженной спастичности была начата терапия миорелаксантами. В отличие от первого примера, в данном случае смена препаратов производилась преимущественно из-за неэффективности каждого предыдущего. Тем не менее, побочные эффекты (общая слабость), затрудняющие повышать дозировку препарата у данного пациента также наблюдались. Невозможность контролировать мышечный тонус в ногах за счет пероральных препаратов, и в первом и во втором случае привела пациента к поиску альтернативного метода лечения.

В данном случае, пациент участвовал в двойном слепом дизайне и не знал свою принадлежность к протоколу стимуляции. После завершения 10 сеансов iTBS, ЛФК, массажа ног и на фоне приема миорелаксантов в прежней дозе наблюдалось снижение спастичности на 1 балл по МШЭ и SESS и на 2 балла по ВАШ. Кроме того, отмечался некоторый эффект на уровень боли и утомляемость. С учетом такого выраженного исходного уровня спастичности, резистентного к фармакотерапии, подобный результат оправдывает цели.

Пример 3.

Больная А. 46 лет. Диагноз: Рассеянный склероз, вторично-прогрессирующее течение.

Анамнез: Считает себя больной с 2003 года, когда впервые появилась слабость в правой ноге, нарушение походки. Лечение не получала, обследование не проходила. Слабость регрессировала самостоятельно в течение трех месяцев. В 2012 году стала прихрамывать на правую ногу. В 2013 году было проведено МРТ исследование головного мозга, выявлено многоочаговое поражение белого вещества демиелинизирующего генеза. Установлен диагноз «Рассеянный склероз». Получала пульс-терапию метилпреднизолоном в 2014, 2015 гг с некоторым эффектом. Самочувствие постепенно ухудшалось. Присоединилась слабость в левой ноге, стала нарастать скованность в ногах. С 2014 г – недержание мочи, при ходьбе стала использовать двустороннюю опору. С 2014 года получала курсы препарата «Митоксантрон» (4 курса, суммарная доза 80 мг), на этом фоне состояние несколько стабилизировалось. Однако сохранялась слабость в ногах и выраженная скованность в них. Получала миорелаксанты в терапевтических дозировках, однако значимого эффекта не отмечалось. При поступлении в стационар обострения заболевания зарегистрировано не было, терапия кортикостероидами не проводилась, миорелаксанты не получала.

На момент осмотра до начала терапии

EDSS 6,5 баллов, FS 10 баллов. МШЭ при оценке в коленном суставе – в левой ноге 2 балла, в правой 3 балла. При ходьбе трудно сгибать ноги в коленных суставах. Уровень спастичности по ВАШ - 7 баллов, по SESS - 4. Уровень боли, связанный со спастичностью – 18. Уровень утомляемости по MFIS – 23.

Проведено 10 сеансов (сессий) рТМС с использованием протокола высокочастотной стимуляции 20 Гц в двойном слепом дизайне. Кроме того, больная получала по 10 сеансов массажа ног и ЛФК.

Оценка состояния после окончания 10 сессий

EDSS – 6,5 баллов, FS – 10 баллов. Спастичность по МШЭ – в левой ноге 1 балл, в правой 2 балла, по ВАШ - 6 баллов, по SESS – 2 балла. Передвигается на инвалидной коляске, стало возможно сгибать ноги в коленных суставах. Уровень боли, связанный со спастичностью – 12. Уровень утомляемости по MFIS – 18.

Оценка состояния в периоде наблюдения

При опросе через 2 недели: уровень спастичности по ВАШ - 7 баллов, по SESS – 3 балла. Уровень боли, связанный со спастичностью – 12. Уровень утомляемости по MFIS – 19.

При опросе через 12 недель: уровень спастичности по ВАШ - 8 баллов, по SESS – 4 балла. Уровень боли, связанный со спастичностью – 14. Уровень утомляемости по MFIS – 20.

Данный пример также демонстрирует позднюю постановку диагноза. При этом, первые 10 лет заболевания протекали с минимальной выраженностью симптоматики.

В отличие от первых двух примеров, пациентка принимала миорелаксанты в адекватных терапевтических дозировках, что не приводило к значимому клиническому эффекту, но и не вызывало выраженных побочных явлений.

Пациентка получала высокочастотную стимуляцию 20 Гц и установленный по протоколу набор процедур. В результате, был получен клинически значимый эффект в виде снижения спастичности по всем шкалам. Кроме того, в отличие от первых двух примеров, в данном случае наблюдалось стойкое положительное влияние на уровень боли и утомляемость.

Таким образом, данный пример показывает положительное влияние высокочастотной рТМС на моторные и немоторные проявления спастичности.

Глава 4. Обсуждение результатов

4.1. Клиническая характеристика больных с ВПРС

Работа была проведена на 56 больных с ВПРС. Возраст пациентов составил от 21 до 63 лет, Ме 44 [38; 53]. Распределение по полу было следующим: 27 мужчин и 29 женщин. Длительность заболевания на момент включения в исследование составляла от 4 до 25 лет, Ме 15 [7; 21]. Возраст дебюта заболевания составлял от 7 до 42 лет, Ме 20 [18; 23]. Длительность заболевания на момент перехода во вторично-прогрессирующее течение определялась от 1 года до 16 лет, Ме 8 [4; 10].

Уровень инвалидизации у больных по шкале EDSS составлял от 4,5 до 8,0 баллов, Ме 6,5 [6; 6,5].

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

Представленность неврологических симптомов в дебюте заболевания 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%.

Представленность неврологических симптомов у наших больных на момент участия в исследовании: зрительные и глазодвигательные нарушения - 80%, мозжечковые симптомы - 65%, симптомы поражения ствола головного мозга – 60%, чувствительные нарушения – 75%, нарушение функции тазовых

органов – 90%, поражение пирамидной системы – 100%, когнитивные нарушения – 35%.

В рамках нижнего спастического парапареза у наших пациентов присутствовала спастичность от умеренной (20%) до выраженной (80%) степени при оценке по МШЭ.

Несмотря на своевременную диагностику и адекватную терапию, по мере увеличения длительности заболевания процент больных, у которых ремиттирующее течение трансформируется во вторично-прогрессирующее, достигает 58%, 65% и 90% при длительности болезни 11-15, 16-25 и более 26 лет соответственно [2].

Ключевыми факторами развития остаточного неврологического дефицита при РС являются: демиелинизация, астроглиоз, аксональное повреждение, уменьшение количества синапсов, нейродегенерация [63].

Представленность неврологических симптомов в дебюте заболевания и в развернутой стадии у наших больных различалось по клиническим проявлениям и количеству задействованных функциональных систем. По имеющимся литературным данным были получены аналогичные результаты. Так например, Poser в 2004г описал представленность неврологической симптоматики в развернутой стадии следующим образом: пирамидная недостаточность — 99%, зрительные и глазодвигательные нарушения — 85%, чувствительные расстройства — 83%, расстройства мочеиспускания — 82%, когнитивные нарушения — 45% и другие.

По нашему мнению и данным других авторов, среди разнообразных симптомов и синдромов РС, наиболее важным и клинически значимым остается синдром поражения верхнего мотонейрона, проявлением которого и является спастичность [110]. Было доказано, что проявление спастичности коррелирует с количеством бляшек в стволе головного мозга и повреждением пирамидного тракта [17].

Известно, что своевременное и адекватное лечение обострения заболевания способствует развитию процессов ремиелинизации, уменьшает активное повреждение аксонов и нейроглии. Препараты, изменяющие течение РС, направлены на сокращение количества новых очагов демиелинизации. В совокупности, терапия обострений и иммуномодулирующая терапия препятствуют прогрессированию нейродегенерации и переходу заболевания в прогрессирующее течение.

При переходе заболевания во вторично-прогрессирующую форму, преобладают процессы нейродегенерации. Основная терапия в таком случае должна быть направлена на ключевые симптомы с целью повышения социальной и физической адаптации больных с РС. Одним из таких симптомов является спастический парез, который затрудняет передвижение и самообслуживание. При условии отсутствия возможности значительно влиять на мышечную силу, единственным выходом в данном случае является воздействие на повышенный мышечный тонус. В данном исследовании был продемонстрирован антиспастический эффект неинвазивного метода рТМС и его продолжительность, обсуждение которых представлено в следующем разделе.

4.2. Изучение эффективности и безопасности рТМС в снижении спастичности у пациентов с РС. Изучение динамики уровня нейрометаболитов в моторной коре на фоне рТМС

В работе было изучено влияние рТМС на снижение уровня спастичности у пациентов с РС. Было изучено изменение уровня нейрометаболитов в области моторной коры на фоне сеансов рТМС. Работа была проведена на 56 больных с ВПРС.

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.

Полученные в ходе исследования результаты согласуются с большинством ранее проведенных исследований по оценке эффективности рТМС у больных с РС [67]. Особенностью и отличием данной работы от имеющихся исследований является выбранная когорта больных (ВПРС) со стойким неврологическим дефицитом. Это означает, что у данной категории больных невозможно достижение регресса симптомов в ходе естественного течения заболевания или на фоне стандартной терапии РС. В остальных работах, найденных в литературных источниках, исследования проводились только на пациентах с ремиттирующим течением рассеянного склероза. Данный тип течения предполагает наличие обострений заболевания и последующей ремиссии. При наличии стандартной терапии РС, а именно применении препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС) и ГКС при необходимости, возможно добиться регресса неврологического дефицита с последующей стойкой ремиссией. Использование стандартной терапии в данном случае может как улучшить состояние больных, так и предотвратить нарастание симптомов (в том числе спастичности) в дальнейшем.

Таким образом, полученный в работе эффект позволяет сделать вывод об эффективности метода рТМС у больных с длительным течением заболевания и наличием стойких нейродегенеративных изменений.

В работе были использованы протоколы, согласующиеся с существующими рекомендациями по безопасности рТМС. При первоначальном построении дизайна исследования и выбора протоколов стимуляции был использован не только принцип безопасности, но и эффективности. Были просмотрены и изучены имеющиеся исследования и их протоколы. Так например, Centonze и соавторами [23] был выбран протокол высокочастотной рТМС с частотой 5 Гц. Каждая стимуляция состояла из 18 серий по 50 стимулов с частотой 5 Гц, общее количество стимулов – 900, интенсивность 100 % от

моторного порога покоя. Общее количество сеансов было 10. Область стимуляции – М1 (первичная моторная кора) спастичной ноги. Несмотря на то, что был продемонстрирован положительный эффект, выраженность его была не достаточной, а продолжительность не большой.

Другая группа авторов (Mogí и соавторы в 2010 и 2011 гг) использовали протокол с тета-вспышками. Протокол стимуляции состоял из 10 вспышек, каждая из которых состояла из 3 стимулов по 50 Гц, повторяющихся с частотой 5 Гц каждые 10 сек. Общее количество стимулов 600. Всего проводилось 10 сеансов. Областью стимуляции была выбрана М1(первичная моторная кора) спастичной ноги, на которую проводилось воздействие. Выращенность и продолжительность эффекта так же были не большими [82; 84].

С учетом вышеизложенного, в работе были изменены протоколы стимуляции на более интенсивные (как высокочастотной, так и тета-вспышек). В результате был получен выраженный антиспастический эффект. Важным составляющим полученного эффекта является его продолжительность. Так, в группе, получавшей высокочастотную стимуляцию она составляла до 12 недель у половины больных, в то время как в группе, получавших стимуляцию интерметтирующими тета-вспышками она составляла как минимум 12 недель у всех.

Кроме того, нами было показано влияние рТМС на снижение уровня боли, связанной со спастичностью. Так, например, в группе, получавшей высокочастотную стимуляцию (20Гц), было получено значимое снижение уровня боли после окончания 10 сеансов стимуляции, а продолжительность данного эффекта сохранялась до 2х недель у 75% больных. В то время, как в группе, получавшей стимуляцию тета-вспышками, значимого эффекта отмечено не было. Такое различие в первую очередь следует связывать с особенностями механизмов продолженных эффектов у разных протоколов стимуляции.

Полученная разность в эффекте высокочастотной рТМС и iTBS у больных при равных условиях стимуляции предполагает наличие несколько различных механизмов продолженного эффекта данных протоколов стимуляции.

К основным механизмам воздействия рТМС относят: влияния на синаптическую пластичность и процессы ДВП и долговременной депрессии (ДПД), на генную экспрессию, на уровень нейрометаболитов и на плотность синапсов.

В целом, эффект рТМС предопределен такими характеристиками протокола стимуляции, как частота предъявляемых стимулов и интенсивность. Нейроны, в свою очередь, реагируют на предъявляемую стимуляцию в зависимости от их исходного состояния.

Большинство авторов отводит основополагающую роль механизмов рТМС синаптической пластичности. Высокочастотная рТМС, iTBS или любая ситуация, при которой стимуляция пресинаптического нейрона сопровождается стимуляцией постсинаптического в течение нескольких десятков миллисекунд, приводит к ДВП. ДВД вызывает низкочастотная рТМС или ситуация, при которой стимуляция постсинаптического нейрона сопровождается стимуляцией пресинаптического в течение нескольких десятков миллисекунд [18].

На молекулярном уровне эффекты рТМС связаны с NMDA-рецепторами, которые расположены на постсинаптической мембране. В состоянии покоя NMDA-рецепторы блокируются ионами магния, но деполяризация клеточной мембраны устраняет этот блок и позволяет ионам кальция воздействовать на мембрану [32]. Данные процессы в конечном итоге приводят к феномену ДВП. Выделяют ранний и поздний феномен ДВП. Ранняя ДВП вызвана вышеназванными механизмами и длится до 30-60 минут [96]. Поздняя ДВП связана с влиянием на экспрессию генов и синтез белков, ее длительность может составлять до нескольких дней или недель [105].

В большом количестве исследований было показано влияние рТМС на экспрессию нейротрофического фактора (BDNF). BDNF обладает целым рядом

таких функций, как влияние на восстановление нейронов после повреждения, рост аксонов и дендритов, формирование синапсов. Wang и соавторы [114] продемонстрировали способность высокочастотной рТМС повышать уровень BDNF в крови, в то время как низкочастотная рТМС его снижала.

Несмотря на схожие общие механизмы влияния рТМС и тета-вспышек, многие авторы описывают более выраженное воздействие именно у iTBS протокола.

Так, в мета-анализе 2016 года показано достоверное влияние протоколов TBS на возбудимость первичной моторной коры [27]. Известно, что стимуляция тета-вспышками с межимпульсным интервалом в 200 мс оказывает возбуждающее воздействие на моторную кору. Это возможно благодаря тому, что интервал 200 мс совпадает с длительностью коркового ГАМК-В торможения, что подтверждено исследованием таких параметров, как период молчания и long-interval cortical inhibition [60; 117; 79]. Таким образом, стимуляция при помощи тета-вспышек моторной коры по своей структуре совпадает с ГАМК-В торможением. Из этого следует, что модулирующий эффект при помощи тета-вспышек так же может осуществляться за счет уменьшения влияния тормозных входов и облегчения активации возбуждающих сетей. Вероятно, эффекты iTBS более комплексные и охватывают большее количество механизмов воздействия на моторную кору.

В продолжение обсуждения механизма действия рТМС, вызывает интерес работа Jorn Tirre и соавторов [109]. Известно, что тормозной медиатор ГАМК синтезируется из двух изоформ фермента глутаминовой кислоты (GAD) под воздействие глутаматдекарбоксилазы: GAD65 и GAD67. Считается, что GAD 65 отвечает за быстрое изменение уровня ГАМК [43;]. Jorn Tirre и соавторы в своей работе изучили влияние разных протоколов рТМС: TBS (iTBS, cTBS), низкочастотной стимуляции (1 Гц) и имитации стимуляции на изменение синтеза GAD65, GAD67 и пресинаптического трансмембранного переносчика GAT-1 до и спустя 1, 3 и 7 дней после стимуляции. В результате авторы выявили снижение

GAD 67 и повышение GAD 65 и GAT-1 после всех протоколов стимуляции по сравнению с плацебо. Интересно, что после 1-го, 3-го и 7-го дня стимуляции наблюдалось повышение уровня GAD 67 и снижение GAD 65 и GAT-1 при всех видах стимуляции, за исключением режима низкочастотной рТМС (1 Гц), при которой наблюдалось стойкое повышение уровня всех пептидов. Изначальное повышение GAD 65 после iTBS стимуляции, в отличие от 1 Гц рТМС говорит о более сильной активации тормозных нейронов под влиянием режимов TBS за счет высвобождения ГАМК.

В другом исследовании было показано влияние рТМС на экспрессию генов раннего ответа c-Fos и zif 268 [9]. Повышение их экспрессии было получено после чувствительной стимуляции, электроконвульсивной терапии, эпилептических приступов, стресса и ассоциировалось с процессами синаптической пластичности и обучения [55; 37; 69]. При изучении синаптической пластичности, было показано, что для запуска и поддержания процессов ДВП необходима экспрессия zif 268 [99; 6].

В результате данного исследования было выявлено стойкое повышение экспрессии zif 268 после стимуляции тета-вспышками и повышение экспрессии c-Fos после высокочастотной стимуляции 10 Гц. Таким образом, авторы предполагают, что влияние различных рТМС протоколов обусловлено различным механизмом воздействия на различные типы клеток и нейронные взаимодействия.

В ряде работ выявлено также воздействие рТМС на уровень нейрометаболитов, в частности тормозного медиатора - ГАМК. Повышение амплитуды ВМО после высокочастотной стимуляции авторы скорее объясняют следствием снижения тормозного медиатора ГАМК, чем повышением возбудимости моторной коры [118; 122]. В противоположность этому, низкочастотная стимуляция вызывает тормозное действие на моторную кору путем увеличения трансмиссии ГАМК-В, так как данный режим увеличивает период молчания у здоровых людей [28].

Полученные в работе данные так же свидетельствуют об изменении уровня нейрометаболитов на фоне рТМС. Так, было показано изменение соотношения НАА/креатин в группе, получавшей стимуляцию тета-вспышками. Данные изменения могут быть как за счет повышения содержания НАА, так и за счет снижения уровня креатина.

Известно, что у пациентов с ВПРС определялся пониженный уровень аспартата в хронических очагах, как маркер повреждения митохондрий нейронов, снижения аксональной плотности и гибели нейронов [36].

Уровень креатина у пациентов с ВПРС незначительно отличался от здоровых добровольцев. Это, вероятно, связано с функциональными особенностями данного нейромедиатора, выступающего в качестве маркера окислительных процессов и уровня АТФ. Изменения его уровня наиболее часто встречается при патологических процессах, сопровождающихся ишемией.

Возможно предположить повышение уровня НАА, что является следствием стабилизации работы митохондрий, повышения аксональной плотности, образования новых связей на фоне стимуляции при помощи протокола iTBS.

Полученные данные, хотя и не являются достоверным маркером нейропластических процессов в виду ряда ограничений имеющихся исследований, открывают больше представлений о механизмах действия рТМС.

Таким образом, можно предположить, что более пролонгированный эффект iTBS может быть связан с более сильным влиянием на тормозные входы верхних мотонейронов через влияние на ГАМК и NMDA нейротрансмиссию, что приводит к облегчению активации возбуждающих сетей и более стойкому снижению спастичности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

ВМП - вызванный моторный потенциал

ВПРС - вторично-прогрессирующий рассеянный склероз

ВПСП - возбуждающие постсинаптические потенциалы

ГАМК - гамма-аминомасляная кислота

Гц – герц

ДВД - долговременная депрессия

ДВП - долговременная потенция

ЛФК - лечебная физкультура

М1 – моторная область коры головного мозга

МРС - магнитно-резонансной спектроскопия

МРТ - магнитно-резонансная томография

МШЭ - модифицированная шкала Эшворта

НСП - нижний спастический парализ

ПВТ - постоянные внутренние токи

ПИТРС - препараты изменяющие течение рассеянного склероза

РС - рассеянный склероз

рТМС - ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция

ТМС - транскраниальная магнитная стимуляция

ЦНС - центральная нервная система

ЭНМГ - электронейромиография

ЭЭГ — электроэнцефалограмма

BDNF - нейротрофический фактор

Cho – холин

Cr – креатин

cTBS – pTMC при помощи непрерывных тета-вспышек

EDSS - Expanded disability Status Scale

Glx – глутамат и глутамин

iTBS – pTMC при помощи интерметтирующих тета-вспышек

FS - Kurtzke Functional System Score

Lac – лактат

Lip – липидный комплекс

mI – миоинозитол

MFIS - модифицированная шкала оценки утомляемости

MSSS-88 - опросник для ежедневной оценки спастичности

MSQoL-54 – шкала для определения качества жизни

NAA - N-ацетил аспарат

SESS - субъективная шкала оценки спастичности

TA - musculus tibialis anterior

TBS – pTMC при помощи тета-вспышек

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бархатова В.П. Спастичность: патогенез и современные подходы к лечению / В.П. Бархатова, И.А. Завалишин, А.В. Переседова // Русский медицинский журнал. - 2005. - Т.13. - С.1503.
2. Завалишин, И.А. Клиническая характеристика синдрома верхнего мотонейрона / И.А. Завалишин, Н.И. Стойда, И.Е. Шитикова // В кн.: Синдром верхнего мотонейрона: Руководство для врачей под ред. Завалишина И.А., Осадчих А.И., Власова Я.В. - Самарское отделение литфонда.- 2005.- С.11-20.
3. Подопригора, А.Е. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия в нейрорентгенологии / А.Е. Подопригора, И.Н. Пронин, Л.М. Фадеева // Медицинская визуализация. – 2000. - №4.- С. 86-91.
4. Сидоренко, Т.В. Приверженность длительной терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (Текст): автореф. дис. канд. мед. Наук : 14.00.13 / Сидоренко Татьяна Валерьевна. – М., 2009. – 160 с.
5. Супонева, Н.А. Безопасность транскраниальной магнитной стимуляции: обзор международных рекомендаций и новые данные / Н.А. Супонева, И.С. Бакулин, А.Г. Пойдашева и соавт. // Нервно-мышечные болезни. – 2017. – Т.7, №2. – С.21-36.
6. Abraham W.C. Correlations between immediate early gene induction and the persistence of LTP / W.C Abraham, J. Demmer, C.L. Richardson et al. // Neuroscience. – 1993. – Vol. 56, № 3. – Pp. 717–727.
7. Amatya, B. Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis (Review) / B. Amatya, F. Khan, L. La Mantia, et al. // The Cochrane Library. – 2013. – Vol. 2.

8. Artieda, J. Reciprocal inhibition between forearm muscles in spastic hemiplegia / J. Artieda, P. Quesada, J.A. Obeso // *Neurology*. - 1991. - Vol. 41. - Pp. 286-289.
9. Ashworth, B. Preliminary Trial of Carisoprodol in Multiple Sclerosis / B. Ashworth // *Practitioner*. - 1964. - Vol. 192. - Pp. 540–542.
10. Aydin-Abidin, S. (2008) High and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation differentially activates c-Fos and zif268 protein expression in the rat brain / S. Aydin-Abidin, J. Trippe, K. Funke et al. // *Experimental brain research*. - 2008. - Vol. 188, №2. - Pp.249–261.
11. Awad, B.I. Transcranial Magnetic Stimulation After Spinal Cord Injury / B.I. Awad, M.A. Carmod, X. Zhanget al. // *World Neurosurgery*. - 2015. - Vol. 83, №2. - Pp. 232-235.
12. Barros Galvao, S.C. Efficacy of Coupling Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Physical Therapy to Reduce Upper-Limb Spasticity in Patients With Stroke: A Randomized Controlled Trial / S.C. Barros Galvao, R. Borba Costa Dos Santos, M.E. Cabral et al // *Archives of physical medicine and rehabilitation*. - 2014. - Vol. 95, № 2. - Pp. 222-229.
13. Beard, S. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review / S. Beard, A. Hunn, J. Wight // *Health technology assessment*. - 2003. - Vol. 7, № 40. - Pp. 1–111.
14. Benito, J. Motor and Gait Improvement in Patients With Incomplete Spinal Cord Injury Induced by High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation / J. Benito, H. Kumru, N. Murillo // *Topics in spinal cord injury rehabilitation*. - 2012. - Vol. 18, №2. - Pp.106–112.
15. Bennett, D.J. Spastic long-lasting reflexes in the awake rat after sacral spinal cord injury / D.J. Bennett, L. Sanelli, C.L. Cooke // *Journal of neurophysiology*. - 2004. - Vol. 91. - Pp. 2247–2258.

16. Berger, A. Modulation of neonatal rat hypoglossal motoneuron excitability by serotonin / A. Berger, D. Bayliss, F. Viana // *Neuroscience letters*. - 1992. - Vol. 143. Pp. 164–168.
17. Bertoni, M.A. Neuroimaging assessment of spasticity developed after acquired brain injuries and multiple sclerosis / M.A. Bertoni, M. Sakel, A. Hojjattoleslami et al. // *The neuroradiology journal*. - 2012. - Vol. 25, №3. - Pp.311–317.
18. Bi, G.Q. Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type / G.Q. Bi, M.M. Poo // *The journal of neuroscience: the official journal of the Society for the Neuroscience*. - 1998. - Vol. 18, № 24. - Pp. 10464–10472.
19. Bohannon, R.W. Inter-rater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity / R.W. Bohannon, M.B. Smith // *Physical therapy*. - 1987. - Vol. 67, №2. - Pp. 206–207.
20. Boorman, G. Reciprocal Ia inhibition in patients with spinal spasticity / G. Boorman, M. Hulliger, R.G. Le et al. // *Neuroscience letters*. - 1991. - Vol. 127, №1. Pp. 57–60.
21. Boorman G. Impaired natural reciprocal inhibition in patients with spasticity due to incomplete spinal cord injury / G. Boorman, R.G. Lee, W.J. Becker et al. // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. - 1996. - Vol. 101. - Pp. 84-92.
22. Boyko, A.N. Clinical effects and tolerability of high-dose, high-frequency recombinant interferon β -1a in patients with multiple sclerosis: maximizing therapy through long-term adherence. / A.N. Boyko // *Expert opinion on biological therapy*. – 2010. – Vol.10, №4. – P.653-666.
23. Centonze, D. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis / D. Centonze, G. Koch, V. Versace et al. // *Neurology*. - 2007. - Vol. 68. - Pp. 1045–1050.
24. Chen, R. Depression of motor cortex excitability by low- frequency

transcranial magnetic stimulation / R. Chen, J. Classen, C. Gerloff et al. // *Neurology*. - 1997. - Vol. 48, №5. - Pp.1398–1403.

25. Chervyakov, A.V. Capability of navigated repeated transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation (Randomized blind sham-controlled study) / A.V. Chervyakov, M. Piradov, L. Chernikova et al // *Journal of the Neurological Sciences*. - 2013. - Vol. 333, № 1. - Pp. 246-247.

26. Chervyakov, A.V. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation / A.V. Chervyakov, A.Y. Chernyavsky, D.O. Sinitsyn et al. // *Frontiers in human neuroscience*. - 2015. - Vol. 9, article 303.

27. Chung, S.W. Use of theta-burst stimulation in changing excitability of motor cortex: A systematic review and meta-analysis / S.W. Chung, A.T. Hill, N.C. Rogasch // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. - 2016. - Vol. 63. - Pp. 43–64.

28. Cincotta, M. Suprathreshold 0.3 Hz repetitive TMS prolongs the cortical silent period: potential implications for therapeutic trials in epilepsy / M. Cincotta, A. Borgheresi, C. Gambetti et al. // *Clinical Neurophysiology*. - 2003. - Vol. 114. - Pp. 1827-1833.

29. Clarke, R.W. Interactions between cutaneous afferent inputs to a withdrawal reflex in the decerebrated rabbit and their control by descending and segmental systems / R.W. Clarke, S. Eves, J. Harris et al. // *Neuroscience*. - 2002. - Vol. 112. - Pp. 555–571.

30. Cleland, C.L. Neural mechanisms underlying the clasp-knife reflex in the cat: I. Characteristics of the reflex / C.L. Cleland, W.Z. Rymer // *Journal of neurophysiology*. - 1990. - Vol. 64. - Pp. 1303–1318.

31. Coffey, J.R. Intrathecal baclofen for intractable spasticity of spinal origin: results of a long-term multicenter study / J.R. Coffey, D. Cahill, W.J. Steers et al. // *Journal of neurosurgery*. - 1993. - 78. - Pp. 226–232.

32. Cooke, S.F. Plasticity in the human central nervous system / S.F. Cooke, T.V. Bliss // *Brain*. - 2006. - Vol. 129. - Pp. 1659–1673.

33. Crone, C. Disynaptic reciprocal inhibition of ankle extensors in spastic patients / C. Crone, J. Nielsen, N. Petersen et al. // *Brain*. - 1990. - Vol. 117. - Pp. 1161-1168.
34. Crone, C. Appearance of reciprocal facilitation of ankle extensors from ankle flexors in patients with stroke or spinal cord injury / C. Crone, L.L. Johnsen, F. Biering-Sorensen // *Brain*. - 2003. - 126. - Pp. 495–507.
35. Daskalakis, Z.J. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects / Z.J. Daskalakis, B. Moller, B.K. Christensen et al. // *Experimental brain research*. - 2006. - 174, № 3. - Pp. 403–412.
36. Davie, C. Serial proton magnetic resonance spectroscopy in acute multiple sclerosis lesions / C. Davie, C. Hawkins, G. Barker et al. // *Brain*. – 1994. – Vol. 117. – Pp. 49–58.
37. Davis, S. How necessary is the activation of the immediate early gene *c-fos* in synaptic plasticity and learning / S. Davis, B. Bozon, S. Laroche // *Behavioural brain research*. – 2003. – Vol. 142(1–2). – Pp. 17–30.
38. de Graaf, R. In vivo ¹H-[¹³C]-NMR spectroscopy of cerebral metabolism / R. de Graaf, G. Mason, A. Patel et al. // *NMR in biomedicine*. - 2003. - Vol. 16(6–7). - Pp. 339–357
39. Delwaide, P. Human monosynaptic reflexes and presynaptic inhibition / P. Delwaide // In book: *New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology*. In: Ed. Desmedt. - Basel, Switzerland. - 1973. - Pp. 508-522.
40. Delwaide, P. Short-latency autogenic inhibition (Ib inhibition) in human spasticity / P. Delwaide, E. Olivier // *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. - 1988. - Vol. 51, № 12. - Pp. 1546–1550.
41. De Stefano, N. Chemical pathology of acute demyelinating lesions and its correlation with disability / N. De Stefano, P. Matthews, J. Antel et al. // *Annals of neurology*. – 1995. – Vol. 38. – Pp. 901–909.

42. Eken, T. Possible functions of transmitter-controlled plateau potentials in alpha motoneurons / T. Eken, H. Hultborn, O. Kiehn // *Progress in brain research.* - 1989. - Vol. 80. - Pp. 257–267.
43. Elbasiouny, S.M. Management of Spasticity after Spinal Cord Injury: Current Techniques and Future Directions / S.M. Elbasiouny, D. Moroz, M.M. Bakr et al. // *Neurorehabilitation and neural repair.* - 2010. - Vol. 24, № 1. - Pp. 23–33.
44. Esclapez, M. Comparative localization of two forms of glutamic acid decarboxylase and their mRNAs in rat brain supports the concept of functional differences between the forms / M. Esclapez, N.J. Tillakaratne, D.L. Kaufman et al. // *Journal of neuroscience.* - 1994. - Vol. 14, № 3. Pp.1834–1855.
45. Etoh, S. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on repetitive facilitation exercises of the hemiplegic hand in chronic stroke patients / S. Etoh, T. Noma, K. Ikeda et al. // *Journal of rehabilitation medicine.* - 2013. - Vol. 45. - Pp. 843–847.
46. Faist, M. A quantitative assessment of presynaptic inhibition of Ia afferents in spastics: differences in hemiplegics and paraplegics / M. Faist, D. Mazevet, V. Dietz et al. // *Brain.* - 1994. - Vol. 117. - Pp. 1449–1455.
47. Fitzgerald, P.B. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition / P.B. Fitzgerald, S. Fountain, Z. Daskalakis // *Journal of clinical neurophysiology.* - 2006. - Vol.117. - Pp. 2584–2596.
48. Grazko, M. Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms and rigidity / M. Grazko, K.B. Polo, B. Jabbari // *Neurology.* - 1995. - Vol. 45. - Pp. 12–17.
49. Gunduz, A. Outcomes in spasticity after repetitive transcranial magnetic and transcranial direct current stimulations / A Gunduz, H Kumru, A Pascual-Leone // *Neural regeneration research.* - 2014. - Vol. 9, №7. - Pp.712–718.
50. Gupta, M. Effect of r-TMS over standard therapy in decreasing muscle tone of spastic cerebral palsy patients / M. Gupta, B. Lal Rajak, D. Bhatia et al // *Journal of medical engineering and technology.* - 2016. - Vol. 40, № 4. - Pp. 210-6.
51. Hagbarth K.E. Muscle spindle responses to stretch in normal and spastic

subjects / K.E. Hagbarth, G. Wallin, L/ Lofstedt // Scandinavian journal of rehabilitation medicine. – 1973. – Vol. 5, №4. – Pp.156–159.

52. Hammar, I. Modulatory effects of alpha 1-, alpha 2-, and beta-receptor agonists on feline spinal interneurons with monosynaptic input from group I muscle afferents / I. Hammar, E. Jankowska // The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience. - 2003. - Vol. 23, №1. - Pp. 332–338.

53. Harvey, P.J. 5-HT₂ receptor activation facilitates a persistent sodium current and repetitive firing in spinal motoneurons of rats with and without chronic spinal cord injury / P.J. Harvey, X. Li, Y. Li et al // Journal of neurophysiology. - 2006. - Vol. 96. - Pp. 1158–1170.

54. Hassan-Smith, G. Management and prognosis of multiple sclerosis / G. Hassan-Smith, M.R. Douglas // British journal of hospital medicine. – 2011. – Vol. 72, №11. – Pp. 174-176.

55. Herdegen T. Inducible and constitutive transcription factors in the mammalian nervous system: control of gene expression by Jun, Fos and Krox and CREB/ATF proteins / T. Herdegen, J.D. Leah // Brain research. Brain research reviews. – 1998. – Vol. 28, № 3. – Pp. 370–490.

56. Hermann, R. The myotatic reflex. Clinico-physiological aspect of spasticity and contracure / R. Hermann // Brain. - 1970. - Vol. 76. - Pp. 617–621.

57. Hsiao, C.F. Multiple effects of serotonin on membrane properties of trigeminal motoneurons in vitro / C.F. Hsiao, P.R. Trueblood, M.S. Levine et al. // Journal of neurophysiology. - 1997. - 77, №6. - Pp. 2910–2924.

58. Hultborn H. Changes in segmental reflexes following chronic spinal cord hemisection in the cat: II. Conditioned monosynaptic test reflexes / H. Hultborn, J. Malmsten // Acta Physiologica Scandinavica. - 1983. - 119, №4. - Pp. 423–433.

59. Ibrahim, I.K. Stretch-induced electromyographic activity and torque in spastic elbow muscles. Differential modulation of reflex activity in passive and active motor tasks / I.K. Ibrahim, W. Berger, M. Trippel et al. // Brain. - 1993. - 116. - Pp. 971-989.

60. Inghilleri, M. (1993) Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction / M. Inghilleri, A. Berardelli, G. Cruccu et al. // *The Journal of physiology*. - 1993. - Vol. 466. - Pp. 521–534.
61. Izumi, S. Transcranial magnetic stimulation synchronized with maximal movement effort of the hemiplegic hand after stroke: a double-blinded controlled pilot study / S. Izumi, T. Kondo, K. Shindo // *Journal of rehabilitation medicine*. - 2008. - Vol. 40. - Pp. 49–54.
62. Jacobs, B.L. Serotonin and motor activity / B.L. Jacobs, C.A. Fornal // *Current opinion in neurobiology*. - 1997. - 7, № 6. - Pp. 820–825.
63. Junker, A. Autoinflammatory grey matter lesions in humans: cortical encephalitis, clinical disorders, experimental models / A. Junker, W. Bruck // *Current opinion in neurology*. - 2012. - Vol. 25, № 3. - Pp.349-357.
64. Kakuda, W. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy for poststroke patients with upper limb hemiparesis: preliminary study of a 15-day protocol / W. Kakuda, M. Abo, K. Kobayashi et al. // *International journal of rehabilitation research*. - 2010. - Vol.33, №4. - Pp.339–345.
65. Kakuda, W. Combination treatment of low-frequency rTMS and occupational therapy with levodopa administration: an intensive neurorehabilitative approach for upper limb hemiparesis after stroke / W. Kakuda, M. Abo, K. Kobayashi et al. // *International journal of neuroscience*. - 2011. - Vol.121. - Pp. 373–378.
66. Kakuda, W. Combined therapeutic application of botulinum toxin type A low-frequency rTMS, and intensive occupational therapy for post-stroke spastic upper limb hemiparesis / W. Kakuda, M. Abo, R. Momosaki et al. // *European journal of physical rehabilitation medicine*. - 2012. - Vol. 48. - Pp. 47–55.
67. Kobayashi, M. Transcranial magnetic stimulation in neurology / M. Kobayashi, A. Pascual-Leone // *Lancet Neurology*. - 2003. - Vol. 2. - Pp. 145–156.
68. Krenz, N.R. Sprouting of primary afferent fibers after spinal cord transection in the rat / N.R. Krenz, L.C. Weaver // *Neuroscience*. - 1998. - 85, №2. - Pp. 443–458.

69. Kubik, S. Using immediate-early genes to map hippocampal subregional functions / S. Kubik, T. Miyashita, J.F. Guzowski // *Learning and memory*. – 2007. – Vol. 14, № 11. – Pp. 758–770.
70. Kumru, H. Reduction of Spasticity With Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Spinal Cord Injury / H. Kumru, N. Murillo, J.V. Samsó et al. // *Neurorehabilitation and neural repair*. - 2010. - Vol. 24. - Pp. 435–441.
71. Lance, J. Spasticity: disorders motor control / J. Lance in ed. R.G. Feldman, R.P. Young, W.P. Koella // *Symposium synopsis*. Miami, FL: Year Book Medical Publishers. - 1980. - Pp. 25-40.
72. Lee, R.H. Enhancement of bistability in spinal motoneurons in vivo by the noradrenergic alpha 1 agonist methoxamine / R.H. Lee, C.J. Heckman // *Journal of neurophysiology*. - 1999. - Vol. 81, № 5. - Pp. 2164–2174.
73. Leis, A. Atlas of electromyography / A. Leis, V.C. Trapani. - Oxford UP. – 2000.
74. Li, Y. Role of persistent sodium and calcium currents in motoneuron firing and spasticity in chronic spinal rats / Y. Li, M.A. Gorassini, D.J. Bennett // *Journal of neurophysiology*. - 2004. - Vol. 91. - Pp. 767–783.
75. Maeda, F. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation / F. Maeda, J.P. Keenan, J.M. Tormos // *Clinical neurophysiology*. - 2000. - Vol. 111. - Pp. 800–805 .
76. Mally, J. Recovery of motor disability and spasticity in post-stroke after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) / J. Mally, E. Dinya // *Brain Research Bulletin*. - 2008. - Vol.76. - Pp. 388–395.
77. Mazzochio, R. Involvement of spinal recurrent inhibition in spasticity. Further insights into the regulation of Renshaw cell activity / R. Mazzochio, A. Rossi // *Brain*. - 1997. - Vol. 120. - Pp. 991-1003.
78. McCouch, G.P. Sprouting as a cause of spasticity / G.P. McCouch, G.M. Austin, C.N. Liu // *Journal of neurophysiology*. - 1958. - Vol. 21, №3. - Pp. 205–216.
79. McDonnell, M.N. The role of GABA(B) receptors in intracortical

inhibition in the human motor cortex / M.N. McDonnell, Y. Orekhov, U. Ziemann // *Experimental brain research*. - 2006. - Vol. 173. - Pp. 86–93.

80. Menzin, J. Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis / J. Menzin, C. Caon, C. Nichols et al. // *Journal of managed care pharmacy*. – 2013. – Vol.19. № 1(Suppl.A) – Pp. 24-40.

81. Meunier, S. Cortical control of presynaptic inhibition of Ia afferents in humans / S. Meunier, E. Pierrot-Deseilligny // *Experimental brain research*. - 1998. - Vol. 119, №4. - Pp. 415–426.

82. Mori, F. Effects of intermittent theta burst stimulation on spasticity in patients with multiple sclerosis / F. Mori, C. Codeca, H. Kusayanagi et al. // *European journal of neurology*. - 2010. - Vol.17. - Pp. 295–300.

83. Mori, F. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of spasticity / F. Mori, G. Koch, C. Foti et al. // *Progress in brain research*. - 2009. - Vol. 175. - Pp. 429-439.

84. Mori, F. Transcranial magnetic stimulation primes the effects of exercise therapy in multiple sclerosis / F. Mori, C. Ljoka, E. Magni et al. // *Journal of Neurology*. - 2011. - Vol. 258. - Pp. 1281–1287.

85. Negahban, H. Massage therapy and exercise therapy in patients with multiple sclerosis: a randomized controlled pilot study / H. Negahban, S. Rezaie, S. Goharpey // *Clinical Rehabilitation*. - 2013. - Vol. 27, № 12. - Pp.1126-1136.

86. Nielsen, J. Changes in transmission across synapses of Ia afferents in spastic patients / J. Nielsen, N. Petersen, C. Crone // *Brain*. - 1995. - Vol. 118. - Pp. 995–1004.

87. Nielsen, J. The spinal pathophysiology of spasticity —from a basic science point of view. / J. Nielsen, C. Crone, H. Hultborn et al. // *Acta Physiology*. - 2007. - Vol. 189, №2. - Pp. 171–180.

88. Nielsen J. Treatment of spasticity with repetitive magnetic stimulation; a double-blind placebo-controlled study / J. Nielsen, T. Sinkjaer, J. Jakobsen // *Multiple*

Sclerosis. - 1996. - Vol. 2. - Pp. 227–232.

89. Noguchi, T. Measurements of excitatory postsynaptic potentials in the stretch reflex of normal subjects and spastic patients / T. Noguchi, S. Homma, Y. Nakajima // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. - 1979. - Vol. 42, №12. - Pp. 1100–1105.

90. O'Dwyer, N.J. Spasticity and muscle contraction in stroke / N.J. O'Dwyer, L. Ada, P.D. Nielson // *Brain*. - 1996. - Vol. 119. - Pp. 1737 – 1749.

91. Oreja-Guevara, C. Spasticity in multiple sclerosis: results of patient survey / C. Oreja-Guevara, D. Gonzales-Segura, C. Vila // *International Journal of Neuroscience*. - 2013. - Vol. 123. - Pp. 400–408.

92. Pascual-Leone, A. No evidence of hearing loss in humans due to transcranial magnetic stimulation / A. Pascual-Leone, L.G. Cohen, L.I. Shotland et al. // *Neurology*. - 1992. - Vol. 42. - Pp. 647–651.

93. Pascual-Leone, A. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex / A. Pascual-Leone, J. Valls-Sole, E.M. Wassermann et al. // *Brain*. - 1994. - Vol. 117. - Pp. 847–58.

94. Patrick, E. The Tardieu Scale differentiates contracture from spasticity whereas the Ashworth Scale is confounded by it / E. Patrick, L. Ada // *Clinical Rehabilitation*; 2006, 20: 173–82.

95. Pierrot-Deseilligny, E. The pathophysiology of spasticity and Parkinsonian rigidity / E. Pierrot-Deseilligny, D. Burke // In book: *The Circuitry of the Human Spinal Cord: Its Role in Motor Control and Movement Disorders* in ed. E. Pierrot-Deseilligny, D. Burke. - New York: Cambridge University Press. - 2005. - Pp. 556-599.

96. Pfeiffer, B.E. Current advances in local protein synthesis and synaptic plasticity / B.E. Pfeiffer, K.M. Huber // *The journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. - 2006. - Vol. 5, № 26. - Pp. 7147–7150.

97. Poser, C.M. The nature of multiple sclerosis / C.M. Poser, V.V. Brinar // *Clin neurology and neurosurgery*. – 2004. – Vol. 106, №3. – Pp. 159-171.

98. Raynor, E.M., Shefner J.M. Recurrent inhibition is decreased in patients with amyotrophic lateral sclerosis / E.M. Raynor, J.M. Shefner // *Neurology*. – 1994. – Vol. 44. – Pp. 2148-2153.
99. Richardson, C.L. Correlation between the induction of an immediate early gene, zif268, and long-term potentiation in the dentate gyrus / C.L. Richardson, W.P. Tate, S.E. Mason et al. // *Brain research*. – 1992. - Vol. 580, № 1–2. – Pp. 147–154.
100. Rovira, A. Magnetic resonance monitoring of lesion evolution in multiple sclerosis / A. Rovira, C. Auger, J. Alonso // *Therapeutic advances in neurological disorders*. – 2013. – Vol. 6, №5. – Pp. 298-310.
101. Rymer, W. Mechanisms of spastic hypertonia / W. Rymer, R.T. Katz // In book: *Spasticity: state of the art review*. - Philadelphia: Hanley & Belfus. - 1994. - Vol. 8. - Pp. 441-54.
102. Rushworth, G. Spasticity and rigidity: an experimental study and review / G. Rushworth // *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*. – 1960. – Vol. 23. Pp. 99–118.
103. Sheean, G. The pathophysiology of spasticity / G. Sheean // *European journal of neurology*. - 2002. - Vol. 9, Suppl 1. - Pp. 53-61.
104. Su, K.G. Axonal degeneration in multiple sclerosis: the mitochondrial hypothesis / K.G. Su, G. Banker, D. Bourdette, M. Forte // *Current neurology and neuroscience reports* // 2009. – Vol. 9. – Pp. 411–417.
105. Sutton, M. Dendritic protein synthesis, synaptic plasticity, and memory / M. Sutton, E.M. Schuman // *Cell*. - 2006. - Vol. 127. - Pp. 49–58.
106. Tazoe, T. Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Recovery after Spinal Cord Injury / T. Tazoe, M.A. Perez // *Archives of physical medicine and rehabilitation*. - 2015. - Vol. 96, Suppl.4. - Pp.145-155.
107. Terreaux, L. Benefits of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Spastic Subjects: Clinical, Functional, and Biomechanical Parameters for Lower Limb and Walking in Five Hemiparetic Patients / L. Terreaux, R. Gross, F. Leboeuf et al. // *The Scientific World Journal*. - 2014. - Vol. 2014. - Pp. 389-350.

108. Theilig, S. Functional neuromuscular stimulation to improve severe hand dysfunction after stroke: does inhibitory rTMS enhance therapeutic efficiency? / S. Theilig, J. Podubecka, K. Bösl et al. // *Experimental neurology*. - 2011.- Vol. 230, №1. - Pp. 149-155.

109. Trippe, J. Theta burst conventional low-frequency rTMS differentially affect GABAergic neurotransmission in the rat cortex / J. Trippe, A. Mix, S. Aydin-Abidin et al. // *Experimental brain research*. - 2009. - Vol. 199. - Pp. 411-421.

110. Trompetto, C. Pathophysiology of spasticity: implications for neurorehabilitation / C. Trompetto, L. Marinelli, L. Mori et al. // *Biomed research international*. - 2014. - Vol. 2014. - Pp. 1-8.

111. Tyč, F. Plasticity of motor cortex induced by coordination and training / F. Tyč, A. Boyadjian // *Clinical neurophysiology*. - 2011. - Vol. 122. - Pp.153–162.

112. Valero-Cabre, A. Impact of TMS on the primary motor cortex and associated spinal systems / A. Valero-Cabre, A. Pascual-Leone // *IEEE engineering in medicine and biology magazine: the quarterly magazine of the engineering in Medicine and Biology Society*. - 2005. - Vol. 24. - Pp. 29–35.

113. Valle, A.C. Low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of spasticity / A.C. Valle, K. Dionisio, N.B. Pitskel et al. // *Development medicine and child neurology*. - 2007. - Vol. 49. - Pp. 534–538.

114. Wang, H.Y. Repetitive transcranial magnetic stimulation enhances BDNF-Trk signaling in both brain and lymphocyte / H.Y. Wang, D. Crupi, J. Liu et al. // *Journal of Neuroscience*. - 2011. - Vol. 31. - Pp. 11044-11054.

115. Ward, A.B. Assessment of muscle tone / A.B. Ward // *Age Ageing*. - 2000. - 29. - Pp. 385–386.

116. Wassermann, E.M. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation / E.M. Wassermann // *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. - 1998. - Vol. 108. - Pp.1–16.

117. Wilson S.A. The muscle silent period following transcranial magnetic

cortical stimulation / S.A. Wilson, R.J. Lockwood, G.W. Thickbroom et al. // Journal of the neurological sciences. - 1993. - Vol. 114. - Pp. 216–222.

118. Wu, T. Lasting influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on intracortical excitability in human subjects / T. Wu, M. Sommer, F. Tergau et al. // Neuroscience letters. - 2000. - Vol. 287. - Pp. 37-40.

119. Yang, X.R. Glutamate alterations associated with transcranial magnetic stimulation in youth depression: a case series / X.R. Yang, A. Kirton, T.C. Wilkes et al. // The journal of ECT. - 2014. - Vol. 30, № 3. - Pp. 242-247.

120. Yang, J. H-reflex modulation during walking in spastic paretic subjects / J. Yang, J. Fung, M. Edamura et al. // The Canadian journal of neurological science. - 1991. - 18, № 4. - Pp. 443–452.

121. Zheng, H. Abnormal Anterior Cingulate N-acetylaspartate and Executive Functioning in Treatment-Resistant Depression After rTMS Therapy / J. Yang, J. Fung, M. Edamura // International Journal of Neuropsychopharmacology. - 2015. - Vol. 18, № 11. - Pp. 1-11.

122. Ziemann, U. TMS induced plasticity in human cortex / U. Ziemann // Reviews in the neurosciences. - 2004. - Vol. 15. - Pp. 253–266.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

123. 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.

124. 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.

125. 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.

126. 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.

127. Пат. Российская Федерация, Способ лечения спастичности у больных с вторично-прогредиентным 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». – №2567261 от 23.12.14

128. 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.

129. 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.

130. 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.

131. Korzhova, J. Comparing the efficacy of different types of repetitive navigated transcranial magnetic stimulation in treatment of pharmaco-resistant 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.

132. 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.

133. 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.

134. **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.**

135. 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.

136. Захарова, М.Н. Современные подходы к терапии рассеянного склероза

/ М.Н. Захарова, Н.А. Супонева, Л.Ш. Аскарлова, 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.^[1]_{SEP}

137. 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.

138. 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.

Приложения

Приложение А

Таблица А.1 - Модифицированная шкала Эшворта (МШЭ)

Баллы	Мышечный тонус
0	Нет повышения
1	Легкое повышение мышечного тонуса, минимальное напряжение в конце амплитуды движения при сгибании или разгибании пораженной конечности
1+	Легкое повышение мышечного тонуса, которое проявляется минимальным сопротивлением (напряжением) мышцы, менее чем в половине всего объема движения
2	Умеренное повышение мышечного тонуса в течение всего объема движения, но пассивные движения не затруднены
3	Значительное повышение мышечного тонуса, пассивные движения затруднены
4	Ригидное сгибательное или разгибательное положение конечности (сгибательная или разгибательная контрактура)

Приложение А

Таблица А.2 - Визуальная аналоговая шкала оценки спастичности (ВАШ)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

0 – нет спастичности

10 – максимально высокая спастичность

Приложение А

Таблица А.3 - Субъективная шкала оценка спастичности (SESS)

Баллы	Описание
0	норма (нет симптомов спастичности)
1	минимальная (отмечаются некоторые проблемы в связи со спастичностью, но они не влияют на повседневную активность)
2	легкая (из-за спастичности пациент периодически вынужден изменять некоторые виды активности, например, раз в неделю или реже)
3	умеренная (спастичность часто влияет на повседневную активность, несколько раз в неделю)
4	тяжелая (спастичность ежедневно влияет на повседневную активность)
5	тотальная (каждый день спастичность мешает делать многое из повседневной активности)

Приложение А

Таблица А.4 - Опросник боли, связанной со спастичностью

В течение последних 2х недель насколько боль повлияла на Ваше ...

	Вообще не повлияли	В небольшой степени	Умеренно	Довольно сильно	Чрезвычайно сильно повлияли
Настроение	1	2	3	4	5
Способность гулять и передвигаться	1	2	3	4	5
Сон	1	2	3	4	5
Работоспособность	1	2	3	4	5
Отдых, развлечение	1	2	3	4	5
Получение удовольствия от жизни	1	2	3	4	5

Приложение А

Таблица А.5 - Модифицированная шкала оценки утомляемости (MFIS)

В течение последних 2х недель из-за утомленности ...

	Ни разу	Редко	Иногда	Часто	Почти всегда
Мне меньше хотелось общаться с людьми	0	1	2	3	4
Я ба (а) ограничен (а) в том, чтобы делать что-то вне дома	0	1	2	3	4
Мне было трудно долго заниматься чем-то, что требует физических усилий	0	1	2	3	4
Мне было трудно принимать решения.	0	1	2	3	4
Мне меньше хотелось делать что-либо, что требует умственных усилий.	0	1	2	3	4
Я чувствовал (а) слабость в мышцах	0	1	2	3	4
У меня были неприятные ощущения в теле.	0	1	2	3	4
Мне было трудно доводить до конца работу, требующую умственных усилий.	0	1	2	3	4
Мне было трудно собраться с	0	1	2	3	4

мыслями, когда я делал (а) что-то дома или на работе.					
Мне было труднее доводить до конца дела, требующие физических усилий.	0	1	2	3	4
У меня было заторможено мышление.	0	1	2	3	4
Мне было трудно сконцентрироваться.	0	1	2	3	4
Я ограничивал (а) себя в делах, требующих физических нагрузок.	0	1	2	3	4
Мне были необходимы более частые или более длительные периоды отдыха.	0	1	2	3	4

Приложение Б

Расширенная шкала оценки функционального статуса (EDSS)

Степень

0	=	Результат неврологического осмотра – норма (все степени 0 по шкале ФС*)
1.0	=	Нет нарушений, минимальные признаки по одной шкале ФС* (т.е., степень 1)
1.5	=	Нет нарушений, минимальные признаки более чем по одной шкале ФС* (т.е., более чем в одной степени 1)
2.0	=	Минимальные нарушения по одной шкале ФС (в одной шкале ФС степень 2, в других 0 или 1)
2.5	=	Минимальные нарушения по двум шкалам ФС (в двух шкалах ФС степени 2, в других 0 или 1)
3.0	=	Умеренные нарушения по одной шкале ФС (одна шкала ФС степень 3, другие шкалы 0 или 1) или незначительные нарушения по трем или четырем шкалам ФС (в трех/четыре шкалах ФС степени 2, в других 0 или 1), однако пациент проходит лечение полностью амбулаторно.
3.5	=	Пациент проходит лечение полностью амбулаторно, но имеются умеренные нарушения по одной шкале ФС (одна степени 3) и одна или две шкалы ФС степени 2; или две шкалы ФС степени 3; или пять шкал ФС степени 2 (другие 0 или 1).
4.0	=	Пациент способен пройти 500 м без посторонней помощи или отдыха; пациент полностью амбулаторен, обходится без

		<p>посторонней помощи, обслуживает себя самостоятельно на протяжении до и около 12 часов в день, несмотря на относительно выраженные нарушения, представленные одной шкалой ФС степени 4 (другие 0 или 1) или комбинации ФС более низких степеней, превышающих границы предыдущих этапов.</p>
4.5	=	<p>Пациент способен пройти 300 м без посторонней помощи или отдыха; пациент полностью амбулаторен, обходится без посторонней помощи, обслуживает себя самостоятельно большую часть дня, в некоторых случаях может требоваться минимальная помощь, характерны относительно выраженные нарушения, обычно представленные одной шкалой ФС степени 4 (другие 0 или 1) или комбинации ФС более низких степеней, превышающих границы предыдущих этапов (включает полностью амбулаторных пациентов со зрением (визуальной функцией) степени 5-6).</p>
5.0	=	<p>Амбулаторные пациенты, которые без посторонней помощи или отдыха могут пройти около 200 м. Нарушения выражены достаточно сильно, чтобы ухудшить активность в течение всего дня (например, способность работать весь день без особых условий). (Обычно только одна шкала ФС равна степени 5, другие 0 или 1; или комбинации ФС более низких степеней, превышающих характеристики для степени 4).</p>
5.5	=	<p>Амбулаторные пациенты, которые без посторонней помощи или отдыха могут пройти около 100 м, нарушения выражены достаточно сильно, чтобы препятствовать активности в</p>

		течение всего дня. (Обычно только одна шкала ФС равна степени 5, другие 0 или 1; или комбинации ФС более низких степеней, превышающих характеристики предыдущих степеней).
6.0	=	Необходима периодическая или односторонняя постоянная помощь (трость, костыль, шина) для того, чтобы пройти 100 м с отдыхом или без отдыха. (Обычно ФС представляют собой комбинации более чем двух шкал ФС степени 3+)
6.5	=	Двусторонняя постоянная помощь (трости, костыли, шины, рама) для того, чтобы пройти 20 м без отдыха. (Обычно ФС представляют собой комбинации более чем двух шкал ФС степени 3+)
7.0	=	Не способен пройти более 5 м даже с посторонней помощью, перемещается преимущественно на инвалидной коляске, колеса крутит и перемещается самостоятельно, проводит в коляске до (около) 12 часов в день. (Обычно ФС представляют собой комбинации более чем одной шкалы ФС степени 4+; очень редко степень пирамидных нарушений 5)
7.5	=	Не способен сделать более чем несколько шагов, передвигается на инвалидной коляске, может быть необходима помощь для перемещения коляски, сидит в коляске самостоятельно, но не может проводить в ней весь день. Может потребоваться моторизованная коляска. (Обычно ФС представляют собой комбинации более чем одной шкалы ФС степени 4+)
8.0	=	Передвижение существенно ограничено креслом, перемещается на коляске, но проводит вне кровати большую

		часть дня; многие функции по обслуживанию себя выполняет самостоятельно, в общем эффективно использует руки (Обычно ФС представляют собой комбинации, в общем несколько шкал ФС степени 4+)
8.5	=	Преимущественно проводит в кровати большую часть дня, эффективно использует руки, некоторые функции по обслуживанию выполняет самостоятельно (Обычно ФС представляют собой комбинации, в общем несколько шкал степени 4+)
9.0	=	Беспомощный пациент, проводящий в кровати все время, может общаться и принимать пищу. (Обычно ФС представляют собой комбинации, большинство шкал степени 4+)
9.5	=	Полностью беспомощный пациент, проводящий в кровати все время, не способен эффективно общаться, принимать пищу/глотать. (Обычно ФС представляют собой комбинации, почти все шкалы степени 4+)
10.0	=	Смерть по причине рассеянного склероза

Приложение В

Шкала неврологического дефицита (по J.F Kurtzke)

По всем разделам 0 баллов – обозначает отсутствие изменений

Зрительная функция (ФС 1)

1. Норма
2. Бледность диска и/или небольшая скотома и/или острота зрения (с коррекцией) на худшем глазу менее 30/30 (1,0 острота зрения – 10 строка таблицы оценки *visus*), но более 20/30 (0,67 -6 –7 строка).
3. На худшем глазу большая скотома и/или максимальная острота зрения (с коррекцией) на худшем глазу менее 20/30 до 20/59 (0,67-0,34 – 6 – 3 строка)
4. На худшем глазу большая скотома или умеренное сужение поля зрения и/ или максимальная острота зрения (с коррекцией) от 20/60 до 20/99 (0,33-0,2 – 3-2 строка)
5. На худшем глазу выраженное сужение поля зрения и/ или максимальная острота зрения (с коррекцией) от 20/100 до 20/200 (0,1-0,2 – 2 -1 строка); нарушения, перечисленные в п. 3, и максимальная острота зрения на лучшем глазу не более 20/60(0,3 – 3 строка)
6. На худшем глазу максимальная острота зрения (с коррекцией) менее 20/200 (ОД); нарушения, перечисленные в п. 4, и максимальная острота зрения на лучшем глазу не более 20/60 (0,3 – 3 строка)
7. Нарушения, перечисленные в п. 5, и максимальная острота зрения на лучшем глазу не более 20/60 (0,3- 3 строка)

Стволовые функции (ФС 2)

1. Норма

2. Признаки нарушений без инвалидизации*
3. Умеренный нистагм и/или другие легкие нарушения
4. Выраженный нистагм и/или выраженная слабость глазодвигательных мышц и/или умеренное нарушение функций других черепно-мозговых нервов
5. Выраженная дизартрия и/или другие выраженные нарушения
6. Неспособность глотать и/или говорить

* Минимальные патологические симптомы, о которых больной не знает

Пирамидные функции (ФС 3)

1. Норма
2. Признаки нарушений без инвалидизации*
3. Минимальная инвалидизация, больной жалуется на утомляемость при ходьбе и/или нарушение 4-й степени в одной или двух мышечных группах
4. Легкий или умеренный парапарез или гемипарез (обычно 4-й степени в более чем двух мышцах или 3-й степени в одной или двух мышцах), движения против силы тяжести в полном объеме; или тяжелый монопарез 2-й или меньшей степени в одной мышечной группе
5. Выраженный парапарез или гемипарез (обычно 2-й степени в 2 конечностях) или умеренный тетрапарез (3-й степени в 3 или 4 конечностях) или моноплегия (0-й или 1-й степени в одной конечности)
6. Параплегия 0-й или 1-й степени во всех мышечных группах нижних конечностей или гемиплегия или выраженный тетрапарез (2-й или меньшей степени в 3 или 4 конечностях)
7. Тетраплегия (0-й или 1-й степени во всех мышечных группах верхних и нижних конечностей)

* Минимальные патологические симптомы, о которых больной не знает

Мозжечковые функции (ФС 4)

1. Норма
2. Признаки нарушений без инвалидизации*
3. Легкая атаксия

4. Умеренная атаксия туловища и/или умеренная атаксия конечностей
5. Выраженная атаксия всех конечностей и/или туловища
6. Неспособность выполнять координированные движения из-за атаксии

* Минимальные патологические симптомы, о которых больной не знает

Сенсорные функции (ФС 5)

1. Норма

1. Легкое снижение только вибрационной или двумерно-пространственной чувствительности в 1 или 2 конечностях

2. Легкое снижение тактильной или болевой или мышечно-суставной чувствительности и/или умеренное снижение вибрационной чувствительности в 1 или 2 конечностях; или легкое снижение только вибрационной или двумерно-пространственной чувствительности в 3 или 4 конечностях

3. Умеренное снижение тактильной и болевой или мышечно-суставной чувствительности и/или почти полная потеря вибрационной чувствительности в 1 или 2 конечностях; или легкое снижение тактильной или болевой и/или умеренное снижение всех видов проприоцептивной чувствительности в 3 или 4 конечностях

4. Выраженное снижение тактильной или болевой или проприоцептивной чувствительности изолированно одновременно в 1 или 2 конечностях; или умеренное снижение тактильной или болевой и/или выраженное снижение всех видов проприоцептивной чувствительности более чем в 2 конечностях

5. Потеря (почти полная) чувствительности в 1 или 2 конечностях; или умеренное снижение тактильной или болевой и/или потеря проприоцептивной чувствительности в большей части тела ниже головы

6. Чувствительность почти полностью отсутствует во всем теле ниже головы

Функции мочевого пузыря и кишечника (ФС 6)

1. Норма

2. Небольшая неуверенность при мочеиспускании, императивные позывы и/или задержка стула
3. Умеренная неуверенность при мочеиспускании и/или императивные позывы и/или редкое недержание и/или выраженная задержка стула
4. Частое недержание мочи или периодическая самокатетеризация, постоянная необходимость в клизмах или ручных манипуляциях для опустошения кишечника
5. Необходимость почти постоянной катетеризации
6. Потеря функции мочевого пузыря, постоянный катетер, введенный чрескожно или через мочеиспускательный канал
7. Потеря функции кишечника и мочевого пузыря

Функции мышления (ФС 7)

1. Норма.
2. Только колебания настроения/небольшая утомляемость (не влияет на балл EDSS)
3. Небольшое снижение интеллекта/умеренная или выраженная утомляемость
4. Умеренное снижение интеллекта
5. Выраженное снижение интеллекта
6. Деменция

Приложение Г

МР-спектроскопия. Постановка вокселя в сенсо-моторную область

