

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
Міністерство охорони здоров'я України
Національний університет здоров'я України імені П. Л. Шупика
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Домрес Наталія Вадимівна

УДК 616.832-004.2-073.756.8:612.66

ДИСЕРТАЦІЯ

**Клініко-параклінічна характеристика та лікування спастичності у хворих на
розсіяний склероз**

14.01.15 – нервові хвороби

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



Домрес Н. В.

Науковий керівник:

Соколова Лариса Іванівна

доктор медичних наук, професор



Анотація

Домрес Н. В. Клініко-параклінічна характеристика та лікування спастичності у хворих на розсіяний склероз. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

Для реалізації мети та завдань дослідження проведено комплексне обстеження 120 хворих з клінічно достовірним діагнозом РС, які перебували на стаціонарному лікуванні в Київському міському центрі розсіяного склерозу. Діагноз РС встановлювався з використанням міжнародних критеріїв McDonald et al., 2017. Серед обстежених пацієнтів у 100 були виявлені ознаки спастичності, що складало 83% від загальної кількості обстежених. Хворі з виявленими ознаками спастичності були включені у групу дослідження.

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

Хворим було проведено нейрофункціональні дослідження: 25-футова хода із засіканням часу (Timed 25-Foot Walk (T25-FW)), Тест з дев'ятьма отворами та стрижнями (9 Hople Peg Test – 9-НРТ). Було проведено нейропсихологічні дослідження: оцінка болю за візуально-аналоговою шкалою болю (Visual Analogue Scale), оцінка якості життя за шкалою оцінки якості життя EuroQol (EQ-5D), оцінка втоми за модифікованою шкалою впливу втоми MFIS (Modified Fatigue Impact

Scale). Вивчались дані нейровізуалізаційного дослідження головного і спинного мозку пацієнтів. Аналізували дані МРТ дослідження головного та спинного мозку (1,5 Тл). У всіх пацієнтів було проведено МРТ дослідження головного мозку, а МРТ спинного мозку було проведено 92 хворим. Оцінювали кількість гіперінтенсивних вогнищ на T2-зважених зображеннях, у тому числі кількість вогнищ більших за 3 мм, кількість T1-вогнищ у головному мозку. Оцінку вогнищ проводили у типових локалізаціях – перивентрикулярно, субкортикально, юкстакортикально, інфратенторіально у головному мозку та у спинному мозку. У спинному мозку аналізували лише кількість вогнищ, розміри не були враховані. Для кількісної оцінки вираженості змін м'язового тонузу застосовували модифіковану шкалу Ешворта (Modified Ashwort Scale). Була проведена оцінка тонузу у групах м'язів екстензорів і флексорів, оцінку вказували у балах від 0 до 3 (максимальний бал за шкалою Ешворта – 4, але у дослідженні таких хворих не було). Була використана стимуляційна неінвазивна стандартна методика на апараті Nihon Kohden у таких ділянках: рухові волокна n. medianus, n. tibialis, чутливі волокна m. medianus, F-хвиля n. medianus, n. tibialis, H-рефлекс.

За результатами проведеного дослідження найбільші значення середньої і сумарної спастичності були зареєстровані у хворих з ВПРС: $1,87 \pm 0,13$ бала і $15,46 \pm 0,98$ бала відповідно ($p < 0,01$). Різниця показників в групах різної тривалості захворювання була недостовірною, хоча мала тенденцію до зростання від $1,38 \pm 0,19$ бала при тривалості захворювання 1–9 років до $2,42 \pm 0,16$ бала при тривалості захворювання 20–40 років. В той же час, максимальні значення середньої спастичності у пацієнтів із РС становили 3,0 балів. Вони були зареєстровані у пацієнтів різної тривалості захворювання – 9, 19 та 40 років. Тобто темпи розвитку спастичності у пацієнтів із РС були різними. В той же час рівень сумарної спастичності хворих достовірно ($p = 0,0001$) збільшувався зі збільшенням терміну захворювання від $9,2 \pm 0,83$ бала при тривалості захворювання 1–9 років до $15,97 \pm 1,38$ бала при тривалості 20–40 років.

Проведений аналіз корелятивних зв'язків рівня спастичності в залежності від типу перебігу, тривалості захворюваності та віку показав, що найвищий рівень корелятивного зв'язку сумарної спастичності – прямий середній ($r_s = 0,515$; $p < 0,05$) – було виявлено з віком пацієнтів. При оцінюванні рівня середньої спастичності в різних вікових категоріях виявили достовірну різницю ($p = 0,0017$) середніх показників в різних вікових категоріях.

Рівень сумарної спастичності у хворих з РС взаємопов'язаний із рівнем інвалідизації і статистично достовірно збільшується у хворих вираженого ступеня інвалідизації та має прямий середній корелятивний зв'язок зі ступенем EDSS ($0,684$, $p < 0,0001$). Серед функціональних систем, з якими найбільше пов'язана спастичність, пірамідна та тазова демонстрували найсильніші кореляції – $r_s = 0,712$; $p < 0,05$ та $0,666$; $p < 0,05$ відповідно. Середня спастичність була найбільшою була у розгиначах коліна для хворих з PPPC – $2,49 \pm 0,19$ бала, а найменшою – у хворих з PPPC для згиначів стопи – $1,08 \pm 0,06$.

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

Аналіз взаємозв'язків нейропсихологічного дослідження (VAS, MFIS, EuroQol) з рівнем спастичності виявив середні кореляційні зв'язки з рівнем сумарної спастичності для опитувальників MFIS та EuroQol та слабкі кореляційні зв'язки з рівнем середньої спастичності. Для опитувальника болю VAS кореляційний зв'язок у обох випадках був прямим слабким, але статистично достовірним.

За результатами електронейроміографії (ЕНМГ) дослідили функціональний стан волокон у хворих зі спастичністю. У пацієнтів із РС різного рівня спастичності було виявлено достовірне зниження амплітуди М-відповіді при дослідженні як верхніх, так і нижніх кінцівок, що може означати зменшення м'язових волокон, що

беруть участь у генерації М-відповіді внаслідок порушення проведення по частині аксонів. Амплітуда М-відповіді була нижчою у пацієнтів з більшим сумарним балом спастичності у всіх точках стимуляції – зап'ястя ($9,85 \pm 0,58$ мВ; $p < 0,03$), ліктя ($4,27 \pm 0,42$ мВ; $p < 0,01$), пахви ($6,05 \pm 0,78$ мВ; $p < 0,01$). Даний показник є найбільш чутливим індикатором ранніх проявів спастичності. Його зміни реєструвалися у пацієнтів з мінімальними клінічними проявами спастичності.

Оцінена за методом Каплан-Майєра ймовірність появи спастичності виявила статистично достовірний вплив наявності вогнищ у спинного мозку ($F = 1,67$; $p = 0,049$), кількість Т2-вогнищ > 20 у головному мозку ($F = 2,23$; $p = 0,00013$) та кількість Т1-вогнищ у головному мозку ($F = 1,93$; $p = 0,0054$) на розвиток спастичності.

Наявність ≥ 14 Т2-вогнищ в головному мозку підвищувало ризик відношення шансів розвитку високого рівня спастичності > 12 балів (OR (95% ДІ) = 10,2 (3,2-32,2), ($p=0,0001$)). При оцінці прогностичного значення розмірів осередків виявлено, що наявність ≥ 7 Т2-вогнищ > 3 мм в головному мозку підвищувало ризик відношення шансів розвитку високого рівня спастичності > 12 балів (OR (95% ДІ) = 3,1 (1,5-8,1), ($p=0,007$)). Ризик розвитку спастичності > 12 балів підвищувався в разі наявності ≥ 7 Т1-вогнищ у головному мозку (OR (95% ДІ) = 3,5 (1,5-8,1), ($p=0,003$)).

Прогностичне значення для розвитку високого бала сумарної спастичності (> 12 балів) у хворих на РС за методом відношення шансів є локалізація вогнищ в перивентрикулярній області головного мозку (OR (95% ДІ) = 3,7 (1,5-8,8)), ($p=0,003$) та у спинному мозку (OR (95% ДІ) = 3,4 (1,4-8,4)), ($p=0,006$), а також загальна кількість Т2-вогнищ у головному мозку та їх розміри (OR (95% ДІ) = 10,2 (3,2-32,2)), ($p=0,0001$), їх розміри (OR (95% ДІ) = 3,1 (1,5-8,1)), ($p=0,007$)).

Проведений аналіз лікування показав, що 3 антиспастичних препарати (тіоколікозид, баклофен, толперизон) достовірно знижують як середній, так і загальний бал спастичності. Коефіцієнти Коена і Гласа для загальної і сумарної

спастичності при оцінці показників до і через 10 днів після початку лікування перевищували 0,8, тобто розмір ефекту був сильним у всіх трьох групах. Препарати антиспастичної терапії достовірно зменшують сумарний бал спастичності за шкалою Ешворта. У групі тіоколікозиду цей показник склав $4,93 \pm 2,48$ ($p < 0,05$), толперизону — $6,29 \pm 2,39$ ($p < 0,05$), баклофену — $8,15 \pm 2,8$ ($p < 0,05$). Під впливом лікування достовірно підвищуються показники М-відповіді, переважно у ділянці зап'ястка, щиколотки і коліна (показники Коена і Гласа більше 0,8, $p < 0,05$). Сильний розмір ефекту (Cohen's d, Glass's delta $> 0,8$) з покращенням якості життя спостерігається при застосуванні всіх препаратів, зменшенням втоми при застосуванні мідокалму і зменшенням болю при застосуванні баклофену ($p < 0,05$).

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано доцільність комплексного клініко-неврологічного, електро-нейрофізіологічного і магнітно-резонансно-томографічного дослідження пацієнтів зі спастичністю при РС. Рекомендовано проведення нейрофункціональних тестів верхніх та нижніх кінцівок (9-NPT, T25-FW), нейропсихологічних тестів (EuroQol-5D, MFIS, VAS), електронейроміографічне обстеження верхніх та нижніх кінцівок за неінвазивною стимуляційною методикою (визначення М-амплітуди, М-латентності, F-латентності при обстеженні рухових і чутливих волокон n.medianus, рухових волокон n.tibialis, F-хвилі nn. medianus, tibialis). Виявлені предиктори ранньої появи спастичності, врахування яких у клінічній практиці дозволить вчасно діагностувати спастичність у хворих на РС, а також вчасно почати лікування, уникнути розвитку високого бала спастичності. Впроваджено в клінічну практику удосконалені методи діагностики і лікування спастичності у хворих на РС. Це дозволить позитивно вплинути на функцію ходи, верхніх та нижніх кінцівок у пацієнтів із РС, покращити якість життя, знизити рівень втоми і болю у хворих на РС.

Ключові слова: розсіяний склероз, спастичність, EDSS, шкала Ешворта, втома, якість життя, T25-FW, 9-NPT, електронейроміографія, М-амплітуда, МРТ головного мозку, МРТ спинного мозку, антиспастична терапія

Summary

Domres N.V. Clinical and paraclinical characteristics and treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for gaining the scientific degree of the Candidate of Medical Sciences in the specialty 14.01.15 "Nervous diseases". - OO Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, PL Shupyk National Ukraine Health University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

To achieve the goals and objectives of the study, a comprehensive examination of 120 patients with a clinically reliable diagnosis of MS, who were hospitalized in the Kyiv City Center for Multiple Sclerosis, was performed. The diagnosis of MS was established using international McDonald criteria, 2017. Among the examined patients, 100 showed signs of spasticity, which accounted for 83% of the total number of examined. Patients with the signs of spasticity were included in the study group.

Among the examined patients with spasticity were 47 men and 53 women. The age of the subjects ranged from 24 to 71 years, the average age of patients was 45.42 ± 1.1 years. The duration of the disease ranged from 1 to 40 years, the average duration of the disease was 14.02 ± 0.73 years. Assessment of neurological deficit was performed on the EDSS scale (Kurtzke Scale). Disability of patients on the EDSS scale ranged from 3 to 7 points with a mean value of 4.93 ± 0.09 . There were 61 patients (61%) with recurrent-remitting type of course (RRMS), 27 patients (27%) with secondary-progressive type of course (SPMS), 12 patients (12%) with primary-progressive course (PPMS).

Patients underwent neurofunctional studies: Timed 25-Foot Walk (T25-FW), Nine Hole Peg Test (9-HPT). Neuropsychological studies were performed: pain assessment on the Visual Analogue Scale, quality of life assessment on the EuroQol Quality of Life Scale (EQ-5D), fatigue assessment on the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS). The data of neuroimaging examination of the brain and spinal cord of patients were studied. MRI data of the brain and spinal cord (1,5 T) were analyzed. All patients underwent MRI

examination of the brain, and MRI of the spinal cord was performed in 92 patients. The number of hyperintensive lesions on T2-weighted images was evaluated, including the number of lesions larger than 3 mm, the number of T1 lesions in the brain. Assessment of lesions was performed in typical localizations – periventricular, subcortical, juxtacortical, infratentorial in the brain and spinal cord. In the spinal cord, only the number of lesions was analyzed, the size was not taken into account. The Modified Ashworth Scale was used to quantify the severity of changes in muscle tone. Muscle tone was assessed in extensor and flexor muscle groups, with a score ranging from 0 to 3 (maximum Ashworth score was 4, but no such patients were studied). Stimulation non-invasive standard technique was used on the Nihon Kohden apparatus in the following areas: motor fibers n. medianus, n. tibialis, sensitive fibers m. medianus, F-wave n. medianus, n. tibialis, H-reflex.

According to the results of the study, the highest values of mean and total spasticity were registered in patients with SPMS: 1.87 ± 0.13 points and 15.46 ± 0.98 points, respectively ($p < 0.01$). The difference in the groups of different disease duration was insignificant, although it tended to increase from 1.38 ± 0.19 points with a disease duration of 1–9 years to 2.42 ± 0.16 points with a disease duration of 20–40 years. At the same time, the maximum values of mean spasticity in patients with MS were 3.0 points. They were registered in patients of different durations – 9, 19 and 40 years. That is, the rate of spasticity in patients with MS was different. At the same time, the level of total spasticity of patients significantly ($p = 0.0001$) increased with increasing disease duration from 9.2 ± 0.83 points with a disease duration of 1–9 years to 15.97 ± 1.38 points with a duration of 20–40 years.

An analysis of correlational relationships between spasticity levels depending on the type of course, duration of disease and age showed that the highest correlation between total spasticity – direct medium ($r_s = 0.515$; $p < 0.05$) – was found with the age of patients. When assessing the level of average spasticity in different age categories, a significant difference ($p = 0.0017$) was found in the average indicators in different age categories.

The level of total spasticity in patients with MS is correlated with the level of disability and is statistically significantly increased in patients with severe disability and has a direct mean correlation with the degree of EDSS (0.684, $p < 0.0001$). Among the functional systems with the most associated spasticity, pyramidal and bowel/bladder showed the strongest correlations – $r_s = 0.712$; $p < 0.05$ and 0.66 ; $p < 0.05$, respectively. The average spasticity was greatest in knee extensors for patients with RRRS – 2.49 ± 0.19 points, and the lowest in patients with RRMS for foot flexors – 1.08 ± 0.06 .

The correlation-regression analysis revealed that the greatest correlation and influence on the level of the total score of spasticity is caused by the following factors – the level of total EDSS (coefficient of determination $D = 42.1\%$), the level of disorders in pyramidal FS ($D = 50.7\%$) and bowel/bladder FS ($D = 44.4\%$).

Analysis of the relationship between neuropsychological research (VAS, MFIS, EuroQol) and the level of spasticity revealed average correlations with the level of total spasticity for the MFIS and EuroQol questionnaires and weak correlations with the level of average spasticity. For the VAS pain questionnaire, the corollary relationship in both cases was directly weak but statistically significant.

According to the results of electroneuromyography, the functional state of the fibers in patients with spasticity was investigated. Patients with MS with varying degrees of spasticity showed a significant decrease in the amplitude of the M-response in the study of both upper and lower extremities, which means a decrease in muscle fibers involved in the generation of the M-response due to axonal conduction disorders. The amplitude of the M-response was lower in patients with a higher total score of spasticity at all points of stimulation – wrist (9.85 ± 0.58 mV; $p < 0.03$), elbow (4.27 ± 0.42 mV; $p < 0.01$), armpits (6.05 ± 0.78 mV; $p < 0.01$). This indicator is the most sensitive indicator of early manifestations of spasticity. Its changes were registered in patients with minimal clinical manifestations of spasticity.

The probability of spasticity estimated by the Kaplan-Mayer method revealed a statistically significant effect of the presence of foci in the spinal cord ($F = 1.67$; $p =$

0.049), the number of T2 foci > 20 in the brain ($F = 2.23$; $p = 0.00013$) and the number of T1 foci in the brain ($F = 1.93$; $p = 0.0054$) for the development of spasticity.

The presence of ≥ 14 T2 foci in the brain increased the risk of the ratio of the chances of developing a high level of spasticity > 12 points (OR (95% CI) = 10.2 (3.2-32.2)), ($p = 0.0001$). When estimating the prognostic value of cell sizes, it was found that the presence of ≥ 7 T2 foci > 3 mm in the brain increased the risk of the ratio of the chances of developing a high level of spasticity > 12 points (OR (95% CI)) = 31.2 (3.2-32.2)), ($p = 0.007$) The risk of spasticity > 12 points increased in the presence of ≥ 7 T1 foci in the brain (OR (95% CI) = 3.5 (1.5-8.1)), ($p = 0.003$).

The prognostic value for the development of a high score of total spasticity (> 12 points) in patients with MS by the method of odds ratio is the localization of lesions in the periventricular region of the brain (OR (95% CI) = 3.7 (1.5-8.8)), ($p = 0.003$) and in the spinal cord (OR (95% CI) = 3.4 (1.4-8.4)), ($p = 0.006$), as well as the total number of T2-lesions of the brain and their size ((OR (95% CI) = 10,2 (3.2-32.2)), ($p = 0.0001$), their dimensions (OR (95% CI) = 3.1 (10.2 (3.2-32)), ($p = 0.007$).

The analysis of treatment showed that all 3 drugs were effective in reducing spasticity. In both groups of patients, both mean and total spasticity scores were significantly reduced. Cohen and Glass's delta ratios for average and total spasticity in the assessment of indicators before and 10 days after treatment exceeded 0,8, i.e. the effect size was strong in all three groups. Drugs of antispastic therapy significantly reduce the total score of spasticity on the Ashworth scale – in the group of thiocolchicoside this indicator was 4.93 ± 2.48 ($p < 0.05$), tolperisone – 6.29 ± 2.39 ($p < 0.05$), baclofen – 8.15 ± 2.8 ($p < 0.05$). Under the influence of treatment, the M-response rates increase significantly, mainly in the wrist, ankle and knee (Cohen and Glass values are more than 0.8, $p < 0.05$). A strong effect (Cohen's d, Glass's delta > 0,8) with improved quality of life is observed with all drugs, reduced fatigue with midokalm and reduced pain with baclofen ($p < 0.05$).

The practical significance of the results. The expediency of complex clinical-neurological, electro-neurophysiological and magnetic-resonance-tomographic examination of patients with spasticity in MS was substantiated. Neurofunctional tests of the upper and lower extremities (9-HPT, T25-FW), neuropsychological tests (EuroQol-5D, MFIS, VAS), electroneuromyographic examination of the upper and lower extremities by non-invasive stimulation technique, determination of M-amplitude F-latency in the examination of motor and sensory fibers of n.medianus, motor fibers of n.tibialis, F-waves of nn. medianus, tibialis). Predictors of early spasticity have been identified, taking into account which in clinical practice will allow timely diagnosis of spasticity in patients with MS, as well as timely treatment, to avoid the development of a high score of spasticity. Improved methods of diagnosis and treatment of spasticity in patients with MS have been introduced into clinical practice. This will have a positive effect on the function of gait, upper and lower extremities in patients with MS, improve quality of life, reduce fatigue and pain in patients with MS.

Key words: multiple sclerosis, spasticity, EDSS, Ashworth scale, fatigue, quality of life, T25-FW, 9-HPT, electroneuromyography, M-amplitude, MRI of the brain, MRI of the spinal cord, antispastic therapy

Список публікацій здобувача:

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

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

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

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

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

6. Domres N., Sokolova L. (2020) Specific Aspects of Neurophysiological and Neuroimaging Study of Multiple Sclerosis Patients with Spasticity. *Journal of Health Sciences and Nursing*, 5(8), 19-31. ISSN: 2456-298X. (Особистий внесок: обґрунтовано проблему, зібрано клінічний матеріал, проведено статистичний аналіз, проаналізовано взаємозв'язок спастичності у хворих на розсіяний склероз з даними ЕНМГ та МРТ, узагальнено отримані результати)

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

перебігу рецидивуюче-ремітуючого розсіяного склерозу, проведено інтерпретацію результатів дослідження).

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

Апробація і впровадження результатів дисертації:

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

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

Впроваджено в лікувальну практику КНП «Київська міська клінічна лікарня №4» (м. Київ), КНП «Київська міська клінічна лікарня №9» (м. Київ); КНП «Київська міська клінічна лікарня №8» (м. Київ), КНП «Київська міська клінічна лікарня №1» (м. Київ). Впроваджено в педагогічний процес на кафедрі неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, кафедрі неврології Київського медичного університету.

ЗМІСТ

ЗМІСТ	14
СПИСОК СКОРОЧЕНЬ.....	16
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ 1	24
1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	24
1.1. ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ СПАСТИЧНОСТІ ПРИ РОЗСІЯНОМУ СКЛЕРОЗІ.....	24
1.2. КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ СПАСТИЧНОСТІ ПРИ РС ТА МЕТОДИ ОЦІНКИ.....	29
1.2.1. КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ СПАСТИЧНОСТІ.....	29
1.2.2. МЕТОДИ ОЦІНКИ СПАСТИЧНОСТІ	33
1.2.3. МЕТОДИ НЕЙРОФУНКЦІОНАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ, ШКАЛИ ВТОМИ, БОЛЮ, ЯКОСТІ ЖИТТЯ В ОЦІНЦІ СПАСТИЧНОСТІ	37
1.2.4. ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СПАСТИЧНОСТІ	38
1.2.5. МРТ ДОСЛІДЖЕННЯ В ОЦІНЦІ СПАСТИЧНОСТІ, ЙОГО ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ.....	41
1.3. ВПЛИВ АНТИСПАСТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА РІВЕНЬ СПАСТИЧНОСТІ ПРИ РС.....	43
2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	54
2.1. КЛІНІКО-ДЕМОГРАФІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ	54
2.2. КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНЕ І НЕЙРО-ВІЗУАЛІЗАЦІЙНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ	58
2.3. МЕТОДИ КІЛЬКІСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ М'ЯЗОВОГО ТОНУСУ, НЕЙРОФУНКЦІОНАЛЬНІ ТЕСТИ, ОЦІНКА БОЛЮ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ.....	60
2.4. ЕЛЕКТРОНЕЙРОМІОГРАФІЧНЕ ОБСТЕЖЕННЯ	63
2.5. МЕТОДИ СТАТИСТИЧНОЇ ОБРОБКИ	64
3. РІВЕНЬ СПАСТИЧНОСТІ ХВОРИХ З РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ ЗАЛЕЖНО ВІД КЛІНІКО-ДЕМОГРАФІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИ.....	67
3.1. АНАЛІЗ РІВНЯ СПАСТИЧНОСТІ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТИПУ ПЕРЕБІГУ, ТРИВАЛОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ, СТАТІ, ВІКОВИХ КАТЕГОРІЙ	67
3.2. АНАЛІЗ РІВНЯ СПАСТИЧНОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ІНВАЛІДИЗАЦІЇ ЗА ШКАЛОЮ EDSS ТА ЗМІНАМИ У ФУНКЦІОНАЛЬНИХ СИСТЕМАХ	67

4. КОРЕЛЯЦІЇ МІЖ РЕЗУЛЬТАМИ НЕЙРОФУНКЦІОНАЛЬНОГО І НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ТА РІВНЕМ СПАСТИЧНОСТІ	95
4.1. ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК НЕЙРОФУНКЦІОНАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ (Т25-FW, 9-НРТ) ТА РІВНЯ СПАСТИЧНОСТІ.....	95
4.2. ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ (VAS, MFIS, EUROQOL) ТА РІВНЯ СПАСТИЧНОСТІ.....	99
5. ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН М'ЯЗОВИХ ВОЛОКОН У ХВОРИХ ПРИ СПАСТИЧНОСТІ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ЕЛЕКТРОНЕЙРОМІОГРАФІЇ.....	109
5.1. ЕЛЕКТРОНЕЙРОМІОГРАФІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ В ГРУПАХ РІЗНОГО РІВНЯ СПАСТИЧНОСТІ.....	109
5.2. ПРОГНОСТИЧНА ОЦІНКА РОЗВИТКУ СПАСТИЧНОСТІ М'ЯЗІВ У ХВОРИХ НА РС ЗА ПОКАЗНИКАМИ ЕЛЕКТРОНЕЙРОМІОГРАФІЇ.....	118
6. ПРОГНОСТИЧНА ОЦІНКА РИЗИКУ РОЗВИТКУ СПАСТИЧНОСТІ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ МРТ.....	127
7. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИСПАСТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РС.....	138
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	151
ВИСНОВКИ.....	162
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	164
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	166
ДОДАТОК А.....	187
ДОДАТОК Б.....	189
ДОДАТОК В.....	190

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

9-NPT – 9-Hole Peg Test (Тест з 9 отворами і стрижнями)

Cohen's d – показник Коена для обчислення розміру ефекту

Glass's delta – показник Гласа для обчислення розміру ефекту

EDSS – Expanded Disability Status Scale (Розширена шкала оцінки інвалідизації)

EuroQoI – Шкала оцінки якості життя

EQ-5D – Шкала оцінка якості життя

FS – функціональна система

H-рефлекс – рефлекс Хоффмана

MFIS – Modified Fatigue Impact Scale (Модифікована шкала втоми)

OR – Odds Ratio (Відношення шансів)

T25-FW – Timed 25-Foot walk (25-футова хода з засіканням часу)

VAS – Візуально-аналогова шкала

ГАМК – гама-аміномасляна кислота

ДІ – довірчий інтервал

ЕНМГ - електронейроміографія

МРТ – магнітно-резонансна томографія

РС – розсіяний склероз

РРРС – рецидивуюче-ремітуючий розсіяний склероз

ВПРС – вторинно-прогресуючий розсіяний склероз

ППРС – первинно-прогресуючий розсіяний склероз

СВРН – синдром верхнього рухового нейрона

ЦНС – центральна нервова система

ВСТУП

Актуальність теми:

Розсіяний склероз (РС) – демієлінізуюче захворювання ЦНС, яке найчастіше уражає працездатних людей у віці 20-30 років та призводить до інвалідизації [7, 14, 20, 133]. Протягом останнього десятиріччя більшість наукових досліджень щодо РС присвячено проблемі ранньої діагностики, особливостям типів перебігу, активності захворювання, нейровізуалізаційним методикам діагностики, визначенню ефективності різних методів патогенетичного лікування РС в залежності від його активності [11, 16, 68, 176, 181]. Дослідженню і кількісному визначенню рівня спастичності, особливо на ранніх стадіях, не приділяється належної уваги.

Спастичність – типовий симптом розсіяного склерозу [19, 33, 34, 125]. За результатами опитування Північно-Американського Дослідницького Консорціуму за реєстром РС (NARCOMS, 2001), спастичність зустрічається у 60-85% хворих на РС.

Підвищення тону м'язів спричиняє обмеження участі в суспільному житті, насамперед через обмеження рухових функцій. Ці фактори призводять до зниження рівня незалежності, погіршують якість життя і можуть впливати на ту роль, яку людина виконує в сім'ї [82, 83, 99, 116].

Спастичний парез – одна з головних причин інвалідизації таких хворих. Спастичність впливає на функції оцінки нервової системи, що відображено в шкалі функціональних систем (FS – Functional System) та на рівень інвалідизації за розширеною шкалою інвалідизації (EDSS – Expanded Disability Status Scale, Kurtzke Scale) [30, 85]. Рівень спастичності в рутинній практиці вимірюється при визначенні ступеня порушень у пірамідній функціональній системі при оцінці бала EDSS [101, 102, 103]. Практично не застосовуються в лікарській практиці шкали вимірювання спастичності. Залишаються недостатньо вивченими особливості клінічних проявів спастичності з оцінкою функції нижніх та верхніх кінцівок [10, 61, 64, 73, 163, 165, 180]. Між тим виявлення взаємозв'язків клінічних симптомів спастичності із результатами нейрофункціональних тестів, що характеризують

функції верхніх та нижніх кінцівок (9-Hole Peg Test – 9-НРТ та Timed 25 Foot Walk Test – T25-FW) та нейрофізіологічних досліджень дозволить істотно розширити уявлення про механізми формування спастичних парезів.

Враховуючи вплив спастичності на обмеження рухових функцій, больові відчуття і втому, що спостерігаються при спастичності та суттєво знижують якість життя [6, 82, 83, 112, 115, 116], кількісне визначення взаємозв'язків спастичності і комплексного нейропсихологічного дослідження – шкал оцінки якості життя (EuroQol), болю (Visual Analogue Scale – VAS) та втоми (Modified Fatigue Impact Scale – MFIS) – є важливим.

Електронеуроміографія (ЕНМГ) – це метод, що дозволяє уточнити ступінь ураження та об'єм залучення у патологічний процес м'язової тканини, переважно застосовується в лікарській практиці для диференціальної діагностики РС з іншими захворюваннями центральної та периферичної нервової системи [31, 57, 178]. За даними Biering-Sørensen F., Mitchell A. та співавторів результати електрофізіологічного дослідження не є специфічними для спастичності [38, 115, 178]. В той же час в літературі зазначається, що між електрофізіологічними дослідженнями та клінічними шкалами є середня кореляція [49, 87, 93, 137]. В дослідженнях найчастіше оцінювався пізній електрофізіологічний феномен: Н-рефлекс, оскільки підвищення збудливості α -мотонейронів є важливим механізмом спастичності [87, 178]. Значенню ранніх електрофізіологічних феноменів (амплітуда і латентність М-відповіді) в діагностиці спастичності не приділялося достатньо уваги.

Для розуміння патофізіологічних механізмів формування спастичності при РС має значення рівень ураження з формуванням склеротичних бляшок, які визначаються за даними МРТ [5, 6, 140]. У літературі не проводилося комплексного аналізу прогностичного значення кількості і локалізації вогнищ (у головному і спинному мозку) для розвитку спастичності.

Корекція спастичності поліпшує функціональні можливості організму і допомагає досягти комфорту. Тому терапія, що спрямована на корекцію спастичності, повинна бути індивідуалізованою і ретельно моніторуватись [63, 95, 124]. Зазвичай вона здійснюється в амбулаторних умовах. Комплексного аналізу

ефективності антиспастичної терапії на підставі клініко-інструментального обстеження у доступній літературі не було знайдено.

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

Зв'язок роботи з науковою програмою, планами, темами:

Дисертація виконана згідно з планами наукових досліджень кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, є фрагментом наукової теми:

«Вивчити епідеміологічні, клініко-патогенетичні, нейропсихологічні особливості у хворих на розсіяний склероз та розробити методи корекції когнітивних та психоемоційних порушень» (№ держреєстрації 0117U002256, 2017-2020 рр.).

Мета роботи:

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

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічних проявів спастичності за шкалою Ashworth у хворих на РС залежно від демографічних показників, типу перебігу, тривалості захворювання та ступеню тяжкості захворювання за шкалою EDSS.
2. Визначити взаємозв'язок між даними нейрофункціонального дослідження кінцівок, показниками болю, втоми, якості життя та рівнем спастичності у хворих на РС.
3. Провести оцінку функціонального стану волокон при спастичності у хворих на РС за результатами ЕНМГ.

4. Проаналізувати зв'язок рівня спастичності з локалізацією та кількістю вогнищ демієлінізації у головному та спинному мозку за даними МРТ та визначити прогностичні чинники спастичності.
5. Оцінити вплив антиспастичної терапії на клінічні, електронейроміографічні та нейрофункціональні ознаки спастичності.

Об'єкт дослідження. Спастичність при РС.

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

Методи дослідження:

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

Наукова новизна

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

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

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

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

Уперше проведено множинний кореляційно-регресійний аналіз клінічних нейрофункціональних та нейровізуалізаційних факторів, взаємозв'язаних зі спастичністю. Виявлено прогностичні фактори розвитку спастичності та прогностичні фактори досягнення високого бала спастичності за результатами даним електронейроміографії та МРТ головного і спинного мозку.

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

Практичне значення отриманих результатів

Обґрунтовано доцільність комплексного клініко-неврологічного, електро-нейрофізіологічного і магнітно-резонансно-томографічного дослідження пацієнтів зі спастичністю при РС. Рекомендовано проведення нейрофункціональних тестів верхніх та нижніх кінцівок (9-NPT, T25-FW), нейропсихологічних тестів (EQ-5D, MFIS, VAS), електронейроміографічне обстеження верхніх та нижніх кінцівок за неінвазивною стимуляційною методикою (визначення М-амплітуди, М-латентності, F-латентності при обстеженні рухових і чутливих волокон n.medianus, рухових волокон n.tibialis, F-хвилі n. medianus, n. tibialis). Виявлені предиктори ранньої появи спастичності, врахування яких у клінічній практиці дозволить вчасно діагностувати спастичність у хворих на РС, а також вчасно почати лікування, уникнути розвитку високого бала спастичності. Впроваджено в клінічну практику удосконалені методи діагностики і лікування спастичності у хворих на РС. Це дозволить позитивно вплинути на функцію ходи, верхніх та нижніх кінцівок у пацієнтів із РС, покращити якість життя, знизити рівень втоми і болю у хворих на РС.

Апробація і впровадження результатів дисертації

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

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

Впроваджено в лікувальну практику КНП «Київська міська клінічна лікарня №4» (м. Київ), КНП «Київська міська клінічна лікарня №9» (м. Київ); КНП «Київська міська клінічна лікарня №8» (м. Київ), КНП «Київська міська клінічна лікарня №1» (м. Київ). Впроваджено в педагогічний процес на кафедрі неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, кафедрі неврології Київського медичного університету.

Особистий внесок здобувача

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

Публікації

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

Обсяг і структура дисертації:

Дисертаційна робота викладена державною мовою на 191 сторінці машинописного тексту. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, розділу з описанням матеріалу та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, який містить 181 джерело, з них 20 кирилицею, 161 латиницею. Роботу ілюстровано 47 таблицями та 46 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОФІЗІОЛОГІЮ, РОЗВИТОК, ПРОЯВИ, ДОСЛІДЖЕННЯ, ЛІКУВАННЯ СПАСТИЧНОСТІ ПРИ РОЗСІЯНОМУ СКЛЕРОЗІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Патологічні аспекти формування спастичності при розсіяному склерозі

Під спастичністю розуміють залежне від швидкості наростання опору м'яза (або групи м'язів) пасивному розтягненню, причому збільшення м'язового опору на пряму залежить від швидкості пасивного руху досліджуваної кінцівки [4].

М'язовий тонус – це опір м'язів у стані спокою при виконанні пасивних рухів. Нормальний тонус є результатом в'язко-еластичних властивостей м'язів і впливу спінальних мотонейронів. В'язкість – це опір тканини у відповідь на деформацію, а еластичність – це здатність тканини повертатися у вихідне положення після розтягнення. Під час розтягнення під впливом спінальних мотонейронів скорочуються м'язи агоністи і розслабляються антагоністи. Цей рефлекс розтягнення модулюється супраспінальними і спінальними шляхами [96, 104].

Наразі визначені такі основні причини виникнення спастичності: зміна збудливості спінальних інтернейронів, гіперзбудливість рецепторів, формування нових синапсів внаслідок спрутинга [3].

Окрім кумулятивного структурного пошкодження, нейрозапалення, яке викликається цитокінами, простагландинами та гормонами стресу, що виникає при РС, призводить до динамічних змін рухової функції та м'язового тонусу і впливає на нейронні ланцюги і, таким чином, на спастичність [133].

Характерними змінами, що виникають при пірамідних розладах, є порушення реакції на розтягнення, уповільнення розслаблення, дисбаланс між функціями м'язів агоністів та антагоністів, дегенеративні зміни м'язових волокон, ослаблення реціпрокного гальмування. Певну роль у розвитку спастичності відіграє перебіг репаративних процесів, що виникають у відповідь на пошкодження тканини мозку, зокрема, спрутинг, синаптогенез. Спрутинг, у першу чергу,

стосується низхідних моторних шляхів з формуванням нових синапсів зі спінальними нейронами [3, 8].

В основі виникнення спастичності лежить дефіцит гальмівного впливу на рухові і вставні нейрони сегментарного апарату спинного мозку з боку надсегментарних відділів нервової системи (верхнього моторного нейрона) [10, 44, 53, 123]. Ще у XIX столітті видатний вчений-невролог Джон Х'юлінгс Джексон уперше виявив, що при ураженні центральної нервової системи одночасно виникають позитивні та негативні ознаки. Синдром верхнього моторного нейрона має 2 феномена — негативний (слабкість, зниження функції) і позитивний (підвищений тонус, гіперрефлексія, клонуси, спазми) [6, 154]. Ураження низхідних кортико-спінальних рухових шляхів спричиняє виникнення негативного симптому у вигляді м'язової слабкості (парезу) під час спроби руху і в той же час позитивного симптому у вигляді підвищеного опору цього ж м'язу у відповідь на його пасивне розтягнення. Така комбінація є ключовою ознакою спастичності м'язів, яка є лише однією зі складових частин так званого синдрому верхнього рухового нейрона (СВРН) [8, 92, 104].

СВРН також характеризується підвищенням фазичних (сухожилкові рефлекси) і тонічних (спастичних) рефлексів розтягнення, розгальмуванням згинальних рефлексів нижніх кінцівок, втратою спритності рухів. Як відомо, центральна нервова система має ієрархічну структуру [42, 53, 84]. Негативні ознаки при СВРН виникають внаслідок порушення найвищих рівнів нейронної функції, а позитивні ознаки спричиняються менш гнучкими та більш стереотипними рівнями нейронних зв'язків, які розгальмовуються, тобто звільняються від інгібіторного контролю. Втрата інгібіторного контролю призводить до появи позитивних ознак, клінічним проявом яких є стереотипні рухи та пози, які формуються внаслідок утворення стереотипних зв'язків між надмірно збудженими групами м'язів. Позитивні та негативні ознаки найчастіше спостерігаються одночасно [42, 54, 92, 134].

За даними Barnes та співавт. [30] спастичність належить до позитивних ознак СВРН. Також позитивними ознаками СВРН є рефлекси орального автоматизму,

м'язова ригідність у відповідь на пасивне розтягнення, дистонія, зниження поверхневих рефлексів, втрата точного автономного контролю. До негативних ознак належать м'язова слабкість, параліч/парез, втрата спритності рухів, втомлюваність [30, 134].

Відповідно до сучасних уявлень про механізми регуляції рухів [23, 42] можна вважати, що в основі виникнення спастичності лежить дефіцит гальмівних впливів на рухові і вставні нейрони сегментарного апарату спинного мозку з боку надсегментарних відділів нервової системи. Зміна активності потоків низхідної інформації викликає дисбаланс між процесами збудження і гальмування. Крім зміни активності альфа-мотонейронів має місце порушення активності гамма-мотонейронів, що знаходяться під контролем верхніх відділів центральної нервової системи (зокрема, ретикулярної формації) і пов'язаних безпосередньо з пропріорецепторами. Є дані про те, що переважне ураження гамма-мотонейронів є більш характерним для спінальної і цереброспінальної патології, ніж для ураження головного мозку. Разом з тим думка про провідну роль селективної активації гама-системи як провідного механізму виникнення спастичності не отримала переконливого експериментального підтвердження і поділяється не всіма дослідниками [3, 7, 14, 15, 54]. Особливості клінічної картини пірамідних синдромів при різних захворюваннях, у тому числі при РС, можуть бути обумовлені різним рівнем активності альфа- і гамма-систем, станом альфа- і гамма-зв'язків [3].

Патофізіологічні механізми формування спастичності і відповідні клінічні прояви залежать від того, які кортико-спінальні шляхи ушкоджуються. Спастичність розвивається після ураження кортико-спінального шляху на спінальному і супраспінальному рівні. Проведені за останні роки експериментальні дослідження свідчать про важливу роль інших рухових шляхів у її розвитку [23, 155, 158]. Спастичність м'язів пов'язана з порушенням екстрапірамідної регуляції спінальних альфа- і гама-мотонейронів, яка має значення для регуляції довільних рухів, забезпечує їх точність і плавність [123]. Крім того, базальні ганглії беруть участь у підготовці рухів, регулюючи м'язовий тонус, тоді як мозочок забезпечує

контроль і координацію точних рухів, підтримуючи баланс між м'язами агоністами і антагоністами [10]. Інформація, яка проводиться пірамідним шляхом і низхідними волокнами екстрапірамідної системи, аналізується великими і малими мотонейронами передніх рогів спинного мозку і передає їм як інгібуючий, так і активуючий вплив [14, 15, 93].

Зміни тонусу за спастичним типом зумовлені не тільки ураженням пірамідного тракту, але й утворенням осередків демієлінізації у дорзальних і медіальних ретикуло-спінальних провідниках, вестибуло-спінальному шляху. У літературі є дані, що стовбурові рухові центри тісно пов'язані з корою великих півкуль через колатералі кортико-спінального шляху, а також кортико-руброспінальний і кортико-ретикулоспінальний тракти [10, 54]. Аксони пірамідного шляху ізольовано розташовані лише в мозковому стовбурі, на інших ділянках їх супроводжує велика кількість екстрапірамідних волокон, ураження яких в значній мірі і визначає ефект розгальмовування сегментарної рефлекторної діяльності – гіпертонії м'язів і гіперрефлексії [61].

Встановлено, що пошкодження кортико-спінального тракту на рівні пірамід довгастого мозку і ніжок мозку (структури, в яких пірамідні волокна розташовані найбільш компактно і відмежовані від інших провідних рухових систем), приводячи до парезів та паралічів, не супроводжується значним підвищенням м'язового тонусу. В той же час навіть невеликих розмірів вогнища, локалізовані в ділянці підкіркових гангліїв, супроводжуються раннім підвищенням м'язового тонусу за спастичним типом [93].

Одним із провідних механізмів формування спастичності є розгальмування тонічного рефлексу розтягнення. Спастичність є результатом втрати рівноваги між гальмівними та збуджувальними впливами на рефлекс розтягнення [155]. Підвищення чутливості до розтягнення в значній мірі обумовлено пошкодженням екстрапірамідних шляхів, які закінчуються на клітинах передніх рогів спинного мозку і активують мотонейрони, що іннервують інтрафузальні волокна. Центральний парез (або СВРН), що тривалий час спостерігається у пацієнта, призводить до морфофункціональних змін скелетної мускулатури. У цілій низці

публікацій останнього часу відзначається роль ураження м'язів у формуванні спастичності [5, 69, 77, 155]. Вторинні зміни у м'язах, сухожиллях і суглобах, які виникають при спастичності, посилюють рухові розлади, у зв'язку з цим опір пасивному руху, що виникає в ураженому м'язі при його розтягуванні, залежить не тільки від рефлекторного тонічного напруження м'яза, але й від вторинних змін м'язів (фіброз, атрофія, контрактура) та інших оточуючих тканин. З практичною метою важливо враховувати, які конкретні механізми призводять до підвищення м'язового тону, оскільки це відіграє важливу роль у виборі терапевтичної тактики. Так, ефективність застосування міорелаксантів у разі органічної перебудови мускулатури часто виявляється невисокою [10, 75].

Нейрохімічні механізми розвитку спастичності характеризуються активацією аміноациддергічної нейротрансмісії, обумовленої, в першу чергу, впливом глутамату і аспартату у реалізації як полісинаптичних, так і моносинаптичних рефлексів. Певну роль відіграє дефіцит гальмівних впливів, зумовлених ГАМК і гліцином, а на спінальному рівні – таурином. Цілком імовірно, що особливості нейротрансмітерного обміну, зумовлені характером патологічного процесу, можуть чинити визначальний вплив на клінічні прояви [1, 14, 15, 150].

У літературі відмічається важлива роль церебральних та спінальних нейротрансмітерів у патофізіологічних механізмах розвитку спастичного парезу. Отримано дані, що свідчать про ключову роль гіперактивності глутаматних систем у механізмах формування спастичності. У хворих на РС відзначені зміни рівня окремих нейротрансмітерів як у крові, так і в спинномозковій рідині в період загострення хвороби, а також при її прогресуючому плині. Показано підвищення рівня глутамату у спинномозковій рідині у хворих з вираженою мозочковою патологією [1, 14, 15, 150, 155, 169].

У той же час залишаються недостатньо з'ясованими особливості клінічних проявів, а також патофізіологічні та нейрохімічні характеристики ураження верхнього рухового нейрона при РС, зокрема спастичності. Між тим, виявлення зв'язків клінічних даних із результатами нейрофізіологічних та нейрохімічних

досліджень дозволить істотно розширити уявлення про механізми формування спастичних парезів і буде сприяти розробці нових методів його лікування.

1.2. Клінічні прояви спастичності при РС та методи оцінки

1.2.1. Клінічні прояви спастичності

Спастичність зазвичай супроводжується гіпертонусом м'язів, підвищенням глибоких сухожилкових рефлексів, клонусами, розширенням рефлексогенних зон [151].

Клінічні прояви спастичності варіюють від появи клінічної ознаки під час огляду без впливу на відчуття пацієнта до значного підвищення м'язового тону, що впливає на можливість виконання пацієнтом довільних рухів, обмеження свободи пересування та догляду за собою [84, 96].

Спочатку пацієнт зі спастичністю може не мати жодних скарг, пов'язаних із спастичністю. Він може сприйняти цю проблему як «частину РС», не розуміючи, що вона піддається лікуванню. Однак в анамнезі може виявитись відчуття важкості верхньої або нижньої кінцівки або неможливість рухати суглоб. Пацієнт також може повідомити про «спазми», «хворобливі мимовільні рухи» або «раптові поштовхи кінцівок або тулуба в інвалідному візку». Лікар може виявити негативні ознаки, такі як м'язова слабкість, а також позитивні ознаки (яких немає у стані спокою), пов'язані зі спастичністю, такими як посилення сухожильних рефлексів, клонус, розгинальні спазми, флексорні спазми та супутні реакції [75].

Основними скаргами, що пов'язані з підвищенням м'язового тону, є відчуття скутості у ногах, швидка втомлюваність, періодичний біль і судоми [9, 51, 121]. Спастичність може виявлятися лише в окремих групах м'язів або мати генералізований характер. Її вираженість може варіювати від незначної скутості рухів до вкрай тяжких рухових розладів [43, 108, 173].

Імунотерапія, що використовується для лікування РС, може погіршувати спастичність [133].

М'язовий гіпертонус при розсіяному склерозі має низку особливостей: спостерігається нестійкість його вираженості (може мати мінущий характер),

також має місце залежність ступеня вираженості спастичності від пози хворого. При дослідженні м'язового тону у положенні лежачи спастичний гіпертонус часто виражений нерівно, в той час як при ході він значно зростає [9].

Крім того, спастичність може посилюватись при різких рухах, інфекційних захворюваннях, інфікованих пролежнях, менструації, голоді, психологічному стресі, супутніх захворюваннях. Варіанти тригерів, що можуть впливати на спастичність – сечокам'яна хвороба, тісний одяг, коливання температури навколишнього середовища, вологості, зміна положення тіла, закріп, генералізований біль (не обов'язково пов'язаний із РС), травми шкіри, лихоманка, перегрів після фізичного навантаження, тривога; зростає спастичність і під час загострення РС [96, 123, 130, 153]. Кілька досліджень підтверджують, що використання охолодження може полегшити симптоматику пацієнтів із РС [125]. Сюди можна включити холодний душ, прикладання мішечків з льодом, місцеві охолоджуючі пристрої [66].

Клінічно у хворих виявляється утруднення довільних рухів внаслідок підвищення м'язового тону в екстензорах ніг і флексорах рук [9], причому частота виникнення спастичності у м'язах ніг майже вдвічі перевищує таку у м'язах рук [30]. Скутість найчастіше зустрічається у м'язах гомілок, стегон і сідниць. Рідше деякі пацієнти відмічають скутість у м'язах спини [154]. Всі ці м'язи відповідають за збереження вертикального положення тіла людини у просторі та баланс під час руху [113].

Розрізняють два типи тяжкої спастичності нижніх кінцівок при РС:

- флексорна спастичність, яка найчастіше зустрічається у м'язах задньої поверхні стегна і згиначах стегна. У цьому випадку стегно і коліно важко випрямити;
- екстензорна спастичність, при якій залучаються квадріцепси і абдуктори стегна (на передній і внутрішній поверхнях). Внаслідок цього стегна і коліна залишаються випрямленими, в той час хворому важко звести ноги разом або схрестити гомілки [123].

Внаслідок аномально зміненого підвищеного м'язового тону у нижній кінцівці в залежності від локалізації ушкодження верхнього мотонейрона виникають різноманітні патологічні патерни – приведення стегна, згинання-розгинання у тазовому суглобі, згинання у колінному суглобі, еквіноварусна деформація стопи, згинання пальців стопи на інші, у формуванні яких беруть участь різні м'язові групи. У патерні приведення стегна беруть участь великий, довгий, короткий привідні м'язи, які можуть також згинати ногу у тазовому суглобу. У патерні розгинання колінного суглоба серед чотирьох складових чотириголового медіальний і латеральний м'язи переважно стабілізують колінний суглоб, а проміжний і прямий м'язи переважно стабілізують колінний суглоб, а проміжний і прямий м'язи стегна слугують розгиначами у колінному суглобі. Прямий м'яз двосуглобовий і бере участь ще й у згинанні стегнового суглоба. У згинанні і у колінному суглобі основну роль виконують напівсухожилковий, напівмембранозний і двоголовий м'язи стегна, які також беруть участь у розгинанні і приведенні стегна. Згиначем у колінному суглобу є литковий м'яз, який є одночасно сильним розгиначем у гомілковостопному суглобі. У патерні згинання пальців потрібно чітко оцінити, у яких пальцях відбувається згинання. Так, довгий згинач пальців проводить згинання у дистальних міжфалангових суглобах 2-5 пальців, а короткий згинач пальців – у проксимальних суглобах 2-5 пальців, а короткий згинач пальців – у проксимальних міжфалангових суглобах. Міжкістні та черв'якоподібні м'язи стопи здійснюють згинання у плеснефалангових суглобах і розгинання у міжфалангових. М'яз, довгий згинач великого пальця формує патерн розгинання 1-го пальця стопи, а разом з переднім великогомілковим м'язом забезпечує одночасно приведення і супінацію стопи. М'яз, довгий згинач стопи, і малоогомілковий м'яз беруть участь у приведенні і пронації. Слід зазначити, що існують деякі відмінності у формуванні того чи іншого патерна у залежності від етіологічного фактору, що викликає розвиток синдрому спастичності [95].

Так, при розсіяному склерозі спастичність виникає найчастіше у привідних м'язах стегна, згинання у колінних суглобах, підшовне згинання стопи [4]. Аналіз

патернів, що виникають у хворого, необхідний для вибору м'язів з метою оцінки залученості кожного м'яза у їх формування. Найчастіше оцінка задіяних у патерні м'язів складна через те, що навіть нормальний акт ходи має складний механізм, оскільки у ньому беруть участь різні м'язи в різні фази, а при виникненні спастичності частина м'язів залучається частково або ж зовсім не залучається, інші м'язи беруть на себе участь паретичних, включаючись у процес компенсаторно. Тому у ряді випадків необхідна додаткова діагностика для оцінки залучення тих чи інших м'язів у процес, що має значення для подальшого лікування (наприклад, локальної ботулінотерапії з метою поліпшення функції ходи у пацієнта). [93]

Як правило, це спостерігається на тлі симптомів ураження пірамідного тракту у вигляді парезів, пожвавлення глибоких сухожилкових рефлексів, появи клонусів стоп і колінних чашечок, патологічних стопних рефлексів, випадіння поверхневих черевних рефлексів [2, 3, 108, 175].

З плином часу внаслідок наростання спастичності можливий розвиток спочатку м'язових, а потім сполучнотканинних контрактур суглобів рук і ніг. Крім того, у хворих нерідко бувають на ранніх стадіях болючі екстензорні, а на пізніх – флексорні спазми м'язів у вигляді пароксизмів. Це пов'язано з раптовим підвищенням м'язового тону, яке частіше виникає вночі [2, 3, 6].

При спастичних паралічах нерідко у хворих спостерігаються рухові синкінезії [4]. Також зі спастичністю м'язів часто асоціюються точкові міофасціальні вузлики і ділянки стягнення шкірних покривів. Наприклад, часто такі ділянки стягнення шкірного покриву спостерігаються над крижово-клубовим зчленуванням [123].

До позитивних симптомів належить зростання опору до розтягнення залежно від швидкості рухів, феномен складного ножа, підвищення сухожилкових рефлексів, клонус, патологічні рефлексии, скорочення м'язових груп антагоністів, скутість, важкість, біль, порушення сну. До негативних симптомів належать слабкість, зниження точності рухів, зниження швидкості рухів, втомлюваність [75].

Легка спастичність зазвичай не супроводжується больовими відчуттями пацієнтів. Але із зростанням спастичності пацієнти можуть відчувати біль [154].

Для виконання повсякденної діяльності пацієнти із спастичністю мають докладати більше зусиль, із зростанням спастичності зростає дискомфорт і обмеження рухів [113].

Ще до типових симптомів спастичності відносять порушення функції тазових органів [64].

1.2.2. Методи оцінки спастичності

Велике значення має об'єктивна оцінка вираженості спастичності. Додатково до клінічного обстеження спастичність можна оцінити на основі клінічних шкал, нейрофізіологічного тестування біомеханічних та електрофізіологічних методів [33, 87]. На сьогоднішній день кількісна оцінка спастичності є складною [33, 89].

Існує декілька специфічних шкал для оцінки вираженості спастичності. Більшість існуючих шкал для оцінки вираженості неврологічного дефіциту мають низьку чутливість до діагностики спастичності. На сьогоднішній день у клінічній практиці застосовуються такі методи оцінки спастичності [37, 38, 41, 78, 109, 111, 139, 147, 166, 168]:

1. Гоніометрія: для вимірювання діапазону пасивних і активних рухів.
2. Діапазон пасивної абдукції стегна: для оцінки легкості підтримки нижньої частини тіла під час миття та одягання. У лежачій позиції стегна людини пасивно відводяться, і за допомогою рулетки вимірюється максимальна дистанція між колінами.
3. Шкала частоти спазмів Penn: вимірюється частота і тип спазмів. Порядкова шкала оцінки (0–4), яка ґрунтується на власній оцінці пацієнтом, скільки і які спазми спостерігались у нього в середньому за годину.
4. Кількісна оцінка інтенсивності болю: вимірюється частота і типи спазмів. Вербальна або візуальна аналогова шкала, за якою хворий оцінює рівень свого болю від 0 до 10 балів.
5. Кількісна шкала оцінки спастичності кінцівок: вербальна або візуальна аналогова шкала, за якою хворий оцінює рівень своєї спастичності від 0 до 10 балів.

6. Деякі клініцисти застосовують шкалу Тардьє (Tardieu scale) [76, 81] на підставі того, що вона більшою мірою відповідає визначенню Ланса [104], оскільки враховує залежність від швидкості, а також дозволяє відрізнити спастичність від контрактур, які виникають у людей, що перенесли інсульт. [117]. Дана шкала, як і шкала Ешворта, складається з порядкових чисел від 0 до 4 балів [76]. Але поки що недостатньо доказів достовірності і надійності шкали Тардьє.

7. Тест Вартенберга (Wartenberg pendulum test). Маятниковий тест заснований на коливальних особливостях кінцівки. Опір кінцівок до вимушеного руху відображає ступінь спастичної гіпертонії в чотириголових та м'язах підколінних суглобів. Поки пацієнт знаходиться в положенні лежачи на спині, спастична нижня кінцівка підвішена на дистальний рівень стегна від краю столу. Коли кінцівка опиняється в положенні розгинання, рух маятника в коліні оцінюється електрогоніометром, тоді як швидкість руху вимірюється тахометром. Спостерігається синусоїдальний малюнок. Уповільнення вільних коливань в кінцівці є ознаками збільшення тонуусу. У дослідженнях з маятниковим тестом у здорових добровольців та пацієнтів із травмами спинного мозку (ТСМ) виявлена спастичність статистично достовірна у пацієнтів із ТСМ [33]. Але його суттєвим недоліком є те, що він може застосовуватись лише для певних суглобів та його не можна застосовувати у випадках тяжкої спастичності [42].

8. Для визначення впливу спастичності на якість життя Джеремі Хобартом та співавторами була розроблена Шкала спастичності розсіяного склерозу 88 (MSSS-88) [86, 88]. Вона складається з 88 запитань, які поділені на 8 розділів. Ці запитання висвітлюють суб'єктивну оцінку впливу спастичності на фізичний та психологічний стан пацієнта, такі як його фізична активність, біль, емоційний статус, повсякденна діяльність та соціальна активність [42]. Автори намагалися відобразити вплив спастичності на відчуття хворого. Хоча дана шкала має потенціал вдосконалення вимірювання рівня спастичності, вона потребує подальшого вивчення для інтерпретації результатів та їх змін [85].

9. Тест «Встань і йди» із засіканням часу (Timed Up and Go Test) – методика полягає у тому, що пацієнт встає зі стільця, йде 3 метри, розвертається,

йде назад до стільця і знову сідає на нього [140]. Час засікається від моменту вставання пацієнта зі стільця до його повернення у сидяче положення. Нормальним показником вважається від 7 до 10 с. Пацієнти, що виконують цей тест більше, ніж за 20 с, вважаються такими, що мають функціональні рухові розлади [42].

10. З метою кількісної оцінки вираженості змін м'язового тону, а також контролю за проведеною терапією клініцистами найчастіше використовуються дві шкали: шкала Ешворта (Ashworth Scale) та Модифікована шкала Ешворта (Modified Ashworth Scale). За її допомогою вимірюється опір м'язів у відповідь на пасивний розтяг, який спричиняється нейрональними та ненеурональними змінами [26]. П'ятибальна шкала Ешворта була запропонована Ешвортом для пацієнтів з розсіяним склерозом у 1964 році [26]. Модифікована шкала Ешворта була запропонована у 1987 році Richard Bohannon і Melissa Smith, які додали категорію 1+ для позначення опору м'яза, який виникає менше, ніж у половині руху для більш точної диференціації між низькими рівнями спастичності [39].

Незважаючи на розмаїття методів вимірювання, шкала Ешворта та Модифікована шкала Ешворта досі залишаються найбільш поширеними методами, оскільки їх легко застосовувати, і вони не потребують багато часу. Дані шкали перевірені часом і широко застосовуються клініцистами для оцінки ефективності лікування [52, 98, 85, 131, 132]. Незмінною перевагою шкали є простота використання [10, 21, 24].

Інші методи оцінки спастичності включають шкалу білатерального тону адуكتورів, пристрої для вимірювання крутного моменту та електрофізіологічні методи дослідження (в тому числі динамічна багатоканальна електроміографія, тонічні вібраційні рефлекси та електричні тести для вимірювання Н-рефлексу та F-хвилі).

Слід зауважити, що спастичність може змінюватися під впливом різних зовнішніх факторів (зокрема, зі зниженням чи підвищенням температури навколишнього середовища спастичність може підвищуватися). [153].

Спастичність погіршує функціональні можливості кінцівок [29]. Існує декілька методів оцінки функцій верхніх і нижніх кінцівок, які застосовуються переважно в клінічних дослідженнях і поки не знайшли широкого застосування в клінічній практиці [36, 63, 97, 159].

До сучасних методів оцінки спастичності належить еластографія – це новий метод візуалізації гнучкості біологічних тканин і часто використовується для виявлення злоякісних утворень у тканинах, зокрема, у щитоподібній залозі, тканині молочних залоз і т. п. [89]. Останнім часом цей метод почали використовувати для вимірювання гнучкості м'язів, сухожилків та нервових волокон. Він також відомий як компресійна еластографія, соно-еластографія, або ультразвукова еластографія у реальному часі (RTNE) [55]. У пілотному моноцентровому дослідженні було виявлено, що RTNE корелює із показниками шкали Ешворта при обстеженні пацієнтів із РС, що приймали антиспастичні препарати [89]. Еластографія може бути новою сторінкою у діагностиці спастичності пацієнтів із РС для оцінки ефективності антиспастичної терапії [126]. Але для валідації цієї методики потрібні рандомізовані багатоцентрові дослідження [33]. Міотонетрія – це нова техніка, що дозволяє об'єктивно оцінити м'язову спастичність шляхом вимірювання відповіді зміщення тканини на стандартну вимірювальну компресійну силу. Крім неврологічних розладів, вона також використовується для оцінки змін м'язів при сколіозі [126]. Найбільшим обмеженням для використання еластографії чи міотонетрії є нестача добре обладнаних лабораторій та кваліфікованих спеціалістів, тому це не дуже поширені методики у рутинній практиці [33].

Транскраніальна магнітна стимуляція – це неінвазивна методика, ефективність якої активно вивчається при різних захворюваннях нервової системи. rTMS впливає на процеси нейропластичності та здатна викликати феномен, схожий на довготривале потенціювання [96]. Наслідком цього є модифікація (збільшення або зниження) активності стимульованої ділянки головного мозку, що може зберігатися протягом кількох годин або днів після стимуляції. Тривалість ефекту

зумовлена різними факторами, зокрема особливостями стимуляційного протоколу [99].

За даними Iodice та співат. від 5 до 10 сесій високочастотної rTMS або iTBS премоторної кори знижують спастичність у 18-42% пацієнтів із РС [91]. Обидва протоколи можуть знизити рівень спастичності за рахунок підвищення збудливості премоторної кори і, як наслідок, знижується гальмівний ефект гамма-мотонейронів [107]. За результатами дослідження Korzhova більш тривалий ефект має iTBS, а зниження болю і втоми більш виражено після застосування rTMS [99].

1.2.3. Методи нейрофункціонального дослідження, шкали втоми, болю, якості життя в оцінці спастичності

25-футова хода із засіканням часу (Timed 25-Foot Walk (T25-FW)) – це кількісний тест оцінки мобільності та функції нижніх кінцівок пацієнта, який полягає у ході на дистанцію 25 футів (7,62 метри) із засіканням часу [62, 80]. Швидкість ходи є корисним та надійним засобом вимірювання здатності ходити, на яку можуть впливати різні чинники (рівень парезу, спастичність, атаксія). Перевагою тесту є те, що під час проведення T25-FW пацієнти можуть використовувати допоміжні засоби (тростини, милиці, ходунки) [62, 163, 164, 165, 180]. Таким чином, тест можуть виконувати хворі з середнім рівнем EDSS (6 балів і більше).

У клінічних дослідженнях РС оцінка ходи традиційно вважається більш важливою, ніж оцінка функції рук та кистей. Проте останнім часом вимірювання функції рук та кистей у клінічних дослідженнях використовується все частіше, особливо у пацієнтів з тяжким ступенем інвалідності [10, 62]. Протягом останніх кількох років тест з дев'ятьма отворами та стрижнями (9-Hole Peg Test (9-HPT)) є одним з методів, який найчастіше використовується з метою вимірювання функції верхніх кінцівок у хворих на РС. 9-НРТ забезпечує короткий та стандартизований підхід до оцінки та може проводитися широким колом кваліфікованих спеціалістів [62]. Тому дана методика дослідження потребує подальшого вивчення у пацієнтів зі спастичністю з метою визначення порушень рухових функцій верхніх кінцівок,

на які може впливати спастичність. Як результати тесту 9-НРТ корелюють з розладами спастичності в доступній літературі не представлено.

У дослідженні 701 пацієнта із РС Milinis K. et al. виявили, що спастичність, обмеження фізичної активності, втома впливає на якість життя пацієнтів. Із зростанням спастичності якість життя суттєво погіршується [113]. Останнє десятиліття велику увагу у лікуванні приділяють саме якості життя пацієнтів. Шкала EuroQol (EQ-5D) – це стандартизований інструмент для оцінки загального стану здоров'я. Вона широко використовується у популяційних дослідженнях здоров'я, клінічних дослідженнях та інших рутинних дослідженнях. Вона була розроблена для самооцінки стану здоров'я пацієнта [59, 82].

У зв'язку з тим, що при спастичності виникає біль, втома доцільно проведення оцінювання пацієнтів за шкалами VAS (Візуально аналогова шкала), MFIS (Модифікована шкала втоми) і їх взаємозв'язок зі спастичністю. Шкала втоми MFIS (Modified Fatigue Impact Scale – Модифікована шкала впливу втоми) була розроблена для оцінки впливу втоми при хронічних захворюваннях, зокрема при РС, протягом останніх 4 тижнів. Шкала складається із 21 питання з 5 варіантами відповідей (від 0 до 4, де – ні разу, а 4 – майже завжди). Питання охоплюють 3 сфери – фізична, когнітивна і психологічна. Чим більший бал у відповіді на питання, тим більше рівень втоми у пацієнта.

1.2.4. Електрофізіологічне дослідження спастичності

Значна частина наших знань про механізми спастичності отримана завдяки електрофізіологічним дослідженням (електронеуроміографії) [33, 178].

Аналіз літературних джерел щодо патофізіології розвитку спастичності та електрофізіологічне дослідження м'язів вказує на їх взаємозв'язок та дозволяє розширити наші знання стосовно патогенезу розвитку спастичності [33, 178].

Н-рефлекс (рефлекс Хофмана) – це широко відомий електрофізіологічний метод для оцінки спастичності. Н-рефлекс показує рівень збудливості альфа-мотонейронів, що прямо пов'язані зі спинним мозком. Зі збільшенням

інтенсивності стимуляції зростає амплітуда Н-рефлексу, а М-відповідь виникає через 3-5 мс після стимуляції [94].

Erick et al. виявили підвищення амплітуди F-хвилі у 9 пацієнтів, а також спонтанну активність при гольчастій ЕНМГ, що була вищою у пацієнтів з вищим балом EDSS (від 4 до 9 балів) [70].

ЕНМГ дослідження при РС виявили, що після лікування знижується середня F-амплітуда/М-відповідь у 46 пацієнтів, що демонструє зниження збудливості мотонейрона (Рівень доказовості U) [75].

У дослідженнях найчастіше оцінювались пізні електрофізіологічні феномени: Н-рефлекс, оскільки підвищення збудливості α -мотонейронів є важливим механізмом спастичності [87, 178]. Аналіз літератури показав, що для оцінки спастичності найчастіше використовують такі методи: Н-рефлекс, Т-рефлекс і рефлекс розтягу. Причому кореляції з іншими біомеханічними або клінічними параметрами оцінки спастичності були помірними або слабкими [178].

Дослідження показників F-хвилі вказують на ранні зміни середньої амплітуди F-хвилі (зниження) ще до розвитку спастичності [52]. Згідно із сучасними даними, F-хвиля являє собою рухову відповідь м'яза, яка виникає періодично при супрамаксимальній стимуляції та по своїй фізіологічній суті є м'язовою відповіддю на зворотній розряд, який виникає в результаті антидромного збудження мотонейрона. Таким чином, параметри F-хвилі характеризують зміни функціонального стану мотонейронів спинного мозку в залежності від ступеню спінального та супраспінального впливу [52, 56].

Нормальна частота реєстрації частота F-хвилі залежить від досліджуваного м'яза. Частота реєстрації із м'яза-відвідника великого пальця кисті (n. medianus) і м'яза-відвідника великого пальця стопи (n. tibialis) зазвичай перевищує 40 %. При спастичності спостерігається зниження М-амплітуди F-хвилі. [56].

М-відповідь є результатом розрядки альфа-мотонейронів спинного мозку на м'язі з прямою стимуляцією еферентного нерва м'яза. Латенція Н-рефлексу не змінюється, а співвідношення Н/М збільшується при спастичності [94, 138]. Крім того, F-хвиля, що отримана при супрамаксимальній стимуляції периферичних

нервів, які меншим чином задіяні при оцінці спастичності у практиці, є додатковим методом оцінки. Виникає мала амплітуда відповіді після М-відповіді, що є результатом антидромної активації певної кількості монотонейронів. Співвідношення F/M також підвищується у пацієнтів зі спастичністю [94]. Значенню ранніх електрофізіологічних феноменів (амплітуда і латентність М-відповіді) в діагностиці спастичності не приділялось достатньо уваги.

Латентність – часова затримка від моменту стимуляції до виникнення М-відповіді при стимуляції нерва в дистальній точці. Збільшення латентності характерно для демієлінізуючого ураження нерва [138].

При РС також може спостерігатися вторинне ураження периферичної нервової системи. При ЕНМГ це виявляється зниженням амплітуди і латентності, а також підвищенням Н-латентності [27].

За даними Biering-Sørensen F., Mitchell A. та співавт. результати електрофізіологічного дослідження не є специфічними для спастичності [38, 115, 178]. У літературі зазначається, що між електрофізіологічними дослідженнями та клінічними шкалами є середня кореляція. Тому електрофізіологічні дослідження можуть бути додатковим методом дослідження, а не самостійним [38, 115, 158, 178]. В той же час деякі автори зазначають, що хоча РС є захворюванням ЦНС і вважається, що електродіагностичні тести периферичної нервової системи не повинні мати відхилень від норми, дослідження свідчать, що периферичні нерви можуть також страждати при РС [70].

Комплексне дослідження сенсорної і моторної швидкості проведення дозволяє диференціювати переважне ураження сенсорних і моторних волокон периферичних нервів. Швидкість проведення залежить від збереження мієлінової оболонки, ушкодження якої призводить до сповільнення проведення імпульсу по нерву [115, 178].

Термінальна латентність – часова затримка від моменту стимуляції до виникнення М-відповіді при стимуляції нерва в дистальній точці. Збільшення латентності характеризує демієлінізуюче ураження нерва [158].

Серед сучасних розробок слід відзначити можливість впровадження ЕНМГ-обстежень у індивідуальну програму реабілітації, як, наприклад Інтегрована Активність під час збереження Пози – the Integrated Posture and Activity Network by MedIT Aachen (IPANEMA). У комбінації з екзоскелетом компанії MedIT це значно розширює можливості реабілітації для пацієнтів із спастичністю. Дана методика застосовується у США при реабілітації пацієнтів після інсульту [110].

Таким чином, визначення нових і ранніх індикаторів спастичності за результатами електрофізіологічного дослідження є актуальним.

1.2.5. МРТ дослідження в оцінці спастичності, його прогностичне значення

Для розуміння патофізіологічних механізмів формування спастичності при РС має значення рівень ураження з формуванням склеротичних бляшок [5]. Яке прогностичне значення має кількість і локалізація вогнищ (в головному і спинному мозку) на строки розвитку спастичності в доступній літературі не висвітлювалось.

Хоча спастичність традиційно вважається «пірамідною» ознакою, але тваринні моделі та останні дослідження показують, що селективні вогнища кортикоспинального тракту або первинної моторної кори викликають гіперрефлексію, але не завжди викликають спастичність [5]. Отже, ці дві клінічні ознаки слід розглядати як окремі компоненти пірамідних розладів.

Спінальна спастичність викликана пошкодженням гальмівних проєкцій кортико-ретикуло-спінальних волокон, які походять із рухових областей і досягають гальмівної медіальної бульбарної ретикулярної формації, яка, в свою чергу, посиляє гальмівні проєкції на спінальні моторні нейрони через дорсолатеральний ретикулоспінальний тракт, що проходить якраз перед кортикоспінальним трактом у боковому канатику спинного мозку в складі так званих парапірамідальних волокон [19]. З іншого боку, бічна ретикулярна формація чинить іпсилатеральну збудливу дію на спинний мозок через передній спинномозковий ретикуло-спінальний тракт, що проходить у вентральному канатику. Вогнище, поширене на кортико-ретикуло-спінальні волокна, чинить

збуджуючий вплив, спускаючись по боковій мостовій ретикулярній формації, що призводить до зниження гальмування (або до збільшення фасілітації) міжнейронного пулу в спинному мозку, і в кінцевому підсумку, до спастичності [6, 19].

Ці складні анатомічні та функціональні відносини пояснюють різні моделі спастичності, викликані різними рівнями ураження: (а) супраспінальними, (б) спинномозковими, неповними, (в) спинномозковими, повними. Відповідно до різних задіяних збуджуючих або гальмівних шляхів, ці прототипні вогнища викликають різну ступінь фасілітації і ремоделювання міжнейронної мережі хребта і, як наслідок, спастичності [6]. Наприклад, різний напрям кортико-ретикулярних і кортико-спінальних волокон у внутрішній капсулі пояснює, чому селективні ураження передньої кінцівки або коліна внутрішньої капсули переважно викликають спастичність без вираженого моторного дефіциту і навпаки. Крім того, на ранніх стадіях РС часто уражені бічний канатик, бічний кортико-спінальний тракт і дорсолатеральній ретикуло-спінальний тракт, що призводить до тяжкої спастичності. І навпаки, при тривалому РС, зі збільшенням ураження спинного мозку, як правило, уражені як спинний, так і вентральний ретикуло-спінальний тракт, оскільки збуджуючий і гальмуючий вплив на спінальні ланцюги знаходяться у рівновазі, згинальний рефлекс переважає, і з'являються хворобливі згинальні спазми [6].

Хоча спастичність, у першу чергу, зумовлена ураженням ЦНС, парез м'язів і іммобілізація, а також надмірна м'язова активність, зумовлена спастичністю, викликають вторинні зміни в'язкопружних властивостей м'язів [7], що призводить до скутості, контрактури, атрофії та фіброзу. Різниця між спастичною гіпертонією і ригідністю, зумовлена реологічними факторами, важлива тому, що ці два стани потребують різного лікування.

З нейрохімічного погляду спастичність є складним явищем, що не корелює з жодним рефлекторним або синаптичним нейромедіатором. Однак, принаймні для спастичності, утвореної у спинному мозку, зменшується кількість інгібіторних нейромедіаторів гама-аміномасляної кислоти (ГАМК) і гліцину [8], які беруть

участь у досинаптичному гальмуванні мотонейронів. У свою чергу, ГАМК і гліцинові рецептори у спинному мозку модулюються інгібіторним ендоканнабіноїдним нейромедіатором [9, 13]. Ці поняття складають основу фармакологічного втручання у спастичність.

Таким чином, для розуміння патофізіологічних механізмів формування спастичності при РС має значення рівень ураження з формуванням склеротичних бляшок. Крім ураження зон головного мозку в перивентрикулярних, юкстакортикальних, інфратенторіальних ділянках, ураження спинного мозку при РС вважається однією з найбільш характерних ділянок для даного захворювання, використовується для його ранньої діагностики згідно з критеріями МакДональда 2005, 2010 [141, 142]. Більшість дослідників вказують, що наявність вогнищ у спинному мозку сприяє збільшенню рівня спастичності. Яке прогностичне значення має локалізація вогнищ (в головному і спинному мозку) на рівень і строки розвитку спастичності в доступній літературі не висвітлювалось [90, 141, 142, 145].

1.3. Вплив антиспастичної терапії на рівень спастичності при РС

Індивідуальні особливості вираженості змін м'язового тону, різноманітність патофізіологічних механізмів, що призводять до розвитку спастичності, характер і тяжкість неврологічного дефіциту в значній мірі визначають лікарську тактику.

Метою лікування спастичності є зниження м'язового тону до рівня, коли функція м'яза поліпшується, не ставлячи під загрозу безпеку через тотальне зниження м'язового тону [41, 72, 125].

Одним із головних принципів лікування спастичності є виявлення тригерів, що її провокують, та їх усунення (наприклад, перегрів чи переохолодження, інфекції сечовивідної системи і т. п.) [96].

Починати лікування спастичності слід у разі суттєвого порушення рухових функцій у повсякденній активності, різкого утруднення підтримання пози та виникнення пов'язаного зі спастичністю больового синдрому. Необхідно вибрати найефективніший спосіб лікарського впливу (місцевий або системний), тип лікарського засобу і його дозу, тривалість лікування. Сучасні підходи до лікування

спастичності включають системне введення міорелаксантів, інтратекальну доставку препаратів, вплив на локальні м'язові групи (ін'єкції ботулотоксину, фенолу, ризотомія), оперативний вплив на сухожилково-зв'язковий апарат (тенотомія – надріз сухожилка), фізіотерапевтичний вплив, лікувальна фізкультура [2, 10, 72, 128].

За даними Flachenecker та співат. 36% пацієнтів та 41% лікарів були частково незадоволені ефективністю доступної пероральної фармакотерапії спастичності при РС [64].

У 5-му виданні рекомендацій *Managing the Symptoms of Multiple Sclerosis* (Симптоматичне лікування розсіяного склерозу) велика увага приділяється лікувальній фізкультурі – стретчинг (вправи активного розтягнення), пасивне розтягнення, техніки релаксації, глибокого дихання, аквааеробіка. Оскільки пацієнти можуть бути чутливими до температури, варто звернути увагу на температуру води у басейні. З іншого боку, деякі пацієнти відмічають полегшення виконання фізичних вправ при використанні додаткового охолодження чи льоду. Оптимальною температурою води для пацієнтів із спастичністю вважається 30 градусів за Цельсієм. [153]

Додатково до лікування пацієнти можуть використовувати для ходьби додаткові пристрої. Вони допомагають уникнути контрактур (що виникають в результаті обмеження рухів у суглобах), оскільки допомагають м'язам розслабитися у правильному положенні. Наприклад, розширювачі пальців рук, шини для стоп, кистей чи ліктів. Ці пристрої називають ортезами і оптимально виготовляти їх індивідуально за розміром. Найчастіше використовуються ортези гомілковостопного суглобу (AFO), які утримують гомілку і стопу під правильним кутом для максимального комфорту і рухливості, а також знижує навантаження на коліно [153].

Зі зниженням спастичності пацієнти отримують більше свободи рухів, тому може знижуватися відчуття втоми, адже знижується опір, який треба чинити для

здійснення руху [35, 113, 154]. Із зниженням спастичності може поліпшуватися координація рухів, адже м'язи працюють разом більш ефективно [113].

Schapiro рекомендує починати лікування спастичності з лікувальної фізкультури, долучати ортези та інші пристрої, а далі вже додавати медикаментозне лікування [153].

У клінічній практиці найчастіше використовуються такі міорелаксанти: Баклофен, Толперизон (мідокалм), Тизанідин (сирдалуд), Мускомед (тіококолікозид). Відносно рідше застосовуються: Дантролен (Дантріум), Діазепам (Валіум), Ботулотоксин типу А [15, 35, 75, 153].

Важливою якістю міорелаксантів є здатність впливати на полісинаптичні рефлекси, що безпосередньо беруть участь в реалізації спастичності, при мінімальному впливі на моносинаптичні, з ефективністю яких пов'язана м'язова сила [4, 34].

Баклофен має стимулюючий вплив на ГАМК-*b* рецептори, посилюючи гальмівну нейротрансмісію. Крім того, важливим є знеболювальний ефект при больових синдромах, зумовлених м'язовими спазмами. При застосуванні може виникати сонливість, запаморочення, загальна слабкість, гіпотонія, нудота, закрепи, нові симптоми порушення сечовипускання, порушення сну. Протипоказаний при психотичних синдромах, паркінсонізмі, епілепсії. Початкова доза — 15 мг/добу. Максимальна — 60-75 мг/добу [6, 12, 121]. Крім того, баклофен також можна застосовувати інтратекально (Intrathecal Baclofen™) через імплантовану помпу [40, 81, 135, 171, 179]. Даний метод ефективний у випадках, коли для зменшення високого тонусу необхідні високі дози препарату, які викликають серйозні побічні ефекти [171, 179]. Іноді застосування баклофену доводиться припиняти через те, що посилюється парез кінцівки і відчуття втоми у пацієнта зі зниженням спастичності. [59, 113].

На сьогодні існує 14 досліджень оцінки ефективності баклофену: один Ia систематичний огляд [137], чотири Ib [45, 65, 152, 149], сім Ib [31] і два IV [122, 124]. Дослідження демонструють стійкий вплив баклофену на спастичність за шкалою Ешворта [46, 65, 124, 127, 137], на опір до розтягнення [31, 41, 106, 152],

частоту спазмів [59, 149, 31], глибокі сухожилкові рефлекси [32, 122, 124, 149, 153], клонус [31, 32, 59, 65, 122, 127, 137], суб'єктивне поліпшення функції [31, 32, 41, 79, 122, 127], біль [31, 32, 137, 149], ходу [65, 127, 137] та електрофізіологічні показники Н-рефлексу під час ходи [122].

При застосуванні лабораторні показники не змінюються, а побічні дії можуть зустрічатися у 30% випадків і зазвичай ними можна керувати за рахунок титрування дози [79, 137]. Найчастіше серед побічних дій зустрічається сонливість, нудота, запаморочення та сухість у роті [59, 60].

Баклофен рекомендується як препарат для лікування спастичності (рівень доказовості А) [74].

Толперизон (Мідокалм) — антиспастичний препарат центральної дії, основним ефектом якого є блокада полісинаптичних спинномозкових рефлексів. Крім того, спричиняє центральну Н-холінолітичну дію, має спазмолітичний і помірний судинорозширювальний ефект. Перевагою мідокалма перед іншими міорелаксантами є відсутність седативного ефекту і м'язової слабкості при прийомі [57, 100]. Помірно судинорозширювальний ефект може супроводжуватись тенденцією до артеріальної гіпотонії. Доза – 150-450 мг/добу в 3 прийоми [12, 148]. Толперизон також має виражену антиспастичну дію і є ефективним для лікування спастичності [12, 119].

Перше рандомізоване клінічне випробування ефективності та безпечності (Mudocalm, 300 мг протягом 21 дня) при лікуванні рефлекторного м'язового спазму в перспективному подвійному сліпому плацебо контрольованому дослідженні було опубліковано та співат. [144] Зроблено висновок, що толперизон гідрохлорид є безпечним на ефективним препаратом без типових побічних ефектів центрально активних міорелаксантів.

У рандомізованому подвійному сліпому та плацебо-контрольованому дослідженні було виявлено, що мідокалм (у дозі 150 мг двічі на день протягом 12 тижнів) добре переноситься пацієнтами та є ефективним препаратом [3].

У плацебо-контрольованому подвійному сліпому клінічному дослідженні з участю 72 здорових молодих дорослих, одноразові та повторні дози толперизону (50 та 150 мг протягом 8 днів) не спричиняли жодного заспокійливого ефекту [112].

У подвійному сліпому рандомізованому кросовер-контрольному дослідженні Ваїї та співавт. встановлено, що профілактичний прийом толперизону гідрохлориду (150 мг тричі на день протягом 8 днів) не забезпечує полегшення болю під час болю в м'язах після тренування, але призводить до зменшення ізометричної сили [27].

Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване тристороннє перехресне дослідження толперизону гідрохлориду (300 мг, по) та придинолу мезилату (8 мг) на експериментальних щелепно-м'язових болях та щелепних рефlekсах вивчали Stevenson V. та співавт. і дійшли до висновку, що толперизон забезпечує суттєве зменшення інтенсивності експериментального щелепно-м'язового болю, але не впливає на короткочасний щелепно-розтягуючий рефлекс [170].

Ефективність та безпека толперизону (300-900 мг щодня протягом 12 тижнів) при лікуванні спастичності, пов'язаної з інсультом, у рандомізованому, подвійному сліпому, багатоцентровому плацебо-контрольованому дослідженні досліджували Stamenova та співавт. [167]. Толперизон достовірно знизив середній показник спастичності за шкалою Ешворта ($p < 0,0001$) порівняно з групою плацебо. Побічні явища траплялися частіше при активному лікуванні, ніж у групі плацебо, і були переважно легкими. Отримані результати продемонстрували ефективність та відмінну переносимість толперизону при лікуванні спастичної гіпертонії після мозкового інсульту. Також було запропоновано індивідуальне титрування дози, яке може перевищувати рекомендовану максимальну дозу 450 мг щодня, якщо це призводить до оптимального терапевтичного ефекту.

У перспективному, порівняльному, багатоцентровому спостереженні, після маркетингового спостереження, проведеному у 174 ортопедичних центрах по всій Індії, було вивчено 920 пацієнтів із болісним спазмом м'язів, пов'язаним із дегенеративними або запальними станами. Толперизон (150 мг тричі на день

протягом 7 днів, п.о.) призвів до значних поліпшень ($p < 0,0001$) за шкалою Лікєрта. У жодного з пацієнтів протягом періоду дослідження не було зареєстровано седативних ефектів, а частота таких побічних ефектів, як нудота, подразнення шлунка не перевищувала 2% [143].

У мультицентровому, рандомізованому порівняльному клінічному випробуванні 250 пацієнтів із спазмом спинномозкових м'язів з гострими або рецидивуючими болями в попереку, середньої та важкої інтенсивності та не виявили важких захворювань хребта, рандомно призначали прийом 150 мг толперизону тричі на день або 8 мг тіоколікозиду двічі на день протягом 7 днів. Поліпшення суглобової екскурсії було значно більшим на 3-й день при застосуванні толперизону порівняно з тіоколікозидом. Зниження показника відстані від пальця до підлоги було більшим на 7-й день при застосуванні толперизону. Поліпшення показника болю в спокої та при русі було значно більшим при застосуванні толперизону [145].

Консенсус, задокументований Іспанським товариством неврології, Шотландською системою міжколективних рекомендацій Німецького неврологічного товариства щодо лікування ключових симптомів, таких як спастичність у хворих на РС толперизоном (а також дантроленом та бензодіазепінами), був оцінений як «не добре задокументований» [71].

Толперизон широко і ефективно застосовується в клінічній практиці, проте його точний механізм дії ще вивчається [12]. Це повертає нас до того факту, що механізми, пов'язані з патофізіологією спастичності, що є однією з декількох складових синдрому верхнього моторного нейрону, були і залишаються недостатньо вивченими [12].

Тизанідин (сирдалуд) – агоніст центральних адренергічних рецепторів, дія яких реалізується у моноаміноергічних синапсах ядер мозкового стовбура. Міорелаксуючий ефект зумовлений пригніченням полісинаптичних спінальних рефлексів. Введення тизанідину призводить до зменшення тонічного компоненту м'язового скорочення, тоді як вираженість фазичного компоненту залишається

незмінною. Початкова доза — 2 мг/добу. Максимальна доза може дорівнювати 36 мг/добу. Основні побічні ефекти — гіпотензія, сонливість, сухість у роті [10].

Існує 5 Ів досліджень тізанідину у порівнянні з плацебо [58, 105, 120, 161, 177], у яких препарат застосовували у дозі 2–36 мг у цих дослідженнях. Три дослідження [58, 120, 177] виявили достовірне зниження м'язового тону за шкалою Ешворта, але одне [161] – не виявило. Одне з досліджень [120] виявило зниження спазмів за суб'єктивними відчуттями пацієнтів, а інше [177] – не виявило. Але всі ці дослідження продемонстрували, що тізанідин є ефективним антиспастичним препаратом.

Типові побічні ефекти включають запаморочення, сонливість, сухість у роті, втому [105, 177]. Також іноді виявляється виражене підвищення рівня трансаміназ [105, 161, 177].

Тізанідин є ефективним препаратом для лікування спастичності у пацієнтів із РС (рівень доказовості А) за рекомендаціями Haselkorn та співавторів [75].

Мускомед (тіоколхікозид) належить до групи напівсинтетичних міорелаксантів. Він має природне походження, синтезується із натурального натурального глікозиду колхікозиду. Механізм впливу – це різні рівні нервової системи при спазмах місцевого і центрального походження за рахунок селективної афінності до гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) та рецепторів гліцину. Перевагою мускомеду є відсутність впливів на дихальну та серцево-судинну системи. [12] Препарат застосовується внутрішньом'язово по 2 мл (4 мг) двічі на добу протягом 3–5 днів. За потребою можливе подальше продовження лікування пероральними формами препарату протягом 5–7 днів у загальній добовій дозі 16 мг тіоколхікозиду (по 8 мг двічі на добу). Серед побічних дій рідко зустрічаються алергічні реакції (алергічний васкуліт) – набряки, шкірний висип, а також біль у шлунку, розлади травлення, діарея; дуже рідко – гіпотензія, дратівливість та дрімота. Препарат слід застосовувати з обережністю при порушенні функції нирок або печінки, а також хворим з епілепсією або ризиком виникнення судом [12]. Тіоколхікозид є ефективним препаратом, який легко переноситься і застосовується при спастичності різного генезу [100, 146, 172, 173, 174].

Комплексної оцінки ефективності впливу антиспастичного засобу Мускомед на спастичність із застосуванням методів клінічної та інструментальної оцінки не проводилось.

Ботулотоксин типу А застосовують внутрішньом'язово при наявності м'язів з підвищеною активністю та спазмів за умови відсутності контрактур. Клінічний ефект при ін'єкції спостерігається через декілька днів після ін'єкції і зберігається протягом 2-4 місяців [10, 118, 162]. За 3 дні до ін'єкції слід припинити прийом антиагрегантів. Необхідно ретельно слідкувати за пацієнтами, які приймають антикоагулянтну терапію для зменшення ризику виникнення кровотечі. У рідкісних випадках дія ботулотоксину може мати генералізований характер, викликаючи ботулізм і симптоми, пов'язані з ним [10]. Існує два типи ботулотоксину: тип А (у США — Ботокс, у Європі — Диспорт), тип В (Міоблок) [85]. Згідно зі звітом Американської Академії неврології 2017 року 2 препарати — Диспорт® (ботулотоксин А) і Ботокс® (ботулотоксин А) мають найвищий рівень доказовості А і рекомендовані для лікування фокальної спастичності верхніх та нижніх кінцівок у дорослих. Препарат Ксеомін (інко-ботулотоксин А), що існує на російському ринку з 2008 року, не має поки що достатньої доказової бази у лікуванні спастичного парезу нижніх кінцівок, рівень доказовості U [160].

Діазепам знижує спастичність, активізуючи ГАМК-а рецептори у різних відділах ЦНС. Застосування препарату даної групи обмежується побічними ефектами у вигляді зростання м'язової слабкості, атаксії, сонливості, порушення ритму сну і виникнення лікарської залежності [12, 121, 129, 148].

Дантролен спричиняє периферичну дію на рівні скелетних м'язів через пригнічення викиду іонів кальцію із саркоплазматичного ретикулума. Застосовується у тяжкохворих, догляд за якими ускладнюється вираженою спастичністю. Існує 4 Ів дослідження із застосуванням дантролену для пацієнтів із спастичністю [67, 156, 157]. Основні побічні ефекти — нудота, сонливість, гепатотоксичність, погіршення мовлення, порушення координації рухів [2, 171]. Ці побічні дії іноді обмежують використання препаратів навіть при його ефективності.

Через можливе виникнення гепатотоксичності важливим є моніторинг функції печінки під час лікування [75].

У випадках тяжкої спастичності у пацієнтів, що мають тривалий перебіг захворювання і не рухаються, можливе застосування таких методів, як введення фенолу або етанолу інтратекально, або за ходом нервових стовбурів, задня і передня ризотомія, міотомія, ортопедичні втручання з тенотомією [10]. Імплантація pomp для інтратекельного введення ліків при спастичності використовується з 1992 року [75].

Останнє десятиріччя проводиться широка розробка новітніх засобів лікування спастичності [25, 50, 73, 114].

За результатами експериментальних фармакологічних досліджень вчені припускають, що канабіноїди, тобто речовини, отримані із канабісу, такі як дельта-9-тетрагідроклорканабінол (delta-9-THC) і канабідіол (CBD), мають міорелаксуючу дію. У багатоцентрових дослідженнях доведена ефективність сатівексу — це пероральний спрей, який відрізняється від інших канабіноїдів тим, що містить THC і CBD натурального походження [48, 49, 73]. Препарат THC: CBD – це оромукозний спрей, розроблений як стандартизований лікарський засіб на основі основної діючої речовини каннабіс сатива: 9-дельта-тетрагідроканабінол (ТГК) та каннабідіол (КБД) [73, 136]. Тривалі дослідження показали, що канабіноїди добре переносяться пацієнтами і дійсно знижують прояви спастичності (за шкалою Ешворта), але залишається спірним питання щодо потенційних побічних ефектів від тривалого їх використання, таких як когнітивні розлади, затримка внутрішньоутробного розвитку і психічні порушення [48, 49, 50]. За даними Perez оромукозна форма THC: CBD забезпечує задовільну фармакокінетику, уникаючи психоактивних ефектів, пов'язаних з високим рівнем ТГК у плазмі крові та ризиків, пов'язаних з курінням [136], але це питання потребує подальшого вивчення.

За даними Coche кількісна оцінка параметрів ходи у пацієнтів із середньотяжкою та вираженою спастичністю МС (середня спастичність за шкалою NRS 0–10 склала 7,1) показала, що одномісячне лікування ТГК-КБД значно (р

<0,001) збільшує швидкість ходи (+15%), довжину кроку (+10%) та частоту кроку (+ 6%) [47].

Вплив патогенетичного лікування на спастичність активно не досліджується, оскільки для оцінки ефективності враховують частоту загострень і прогресування інвалідності [71, 115].

Haselkorn J.K. та співавт. пропонують такий алгоритм ведення спастичності при РС. Насамперед визначається присутність супутніх патологій та інших супутніх факторів і, якщо їх немає або їх лікування не дає полегшення спастичності, проводиться розробка індивідуального плану лікування з урахуванням можливостей, уподобань, наявної соціальної підтримки хворого та інших факторів. Визначається характер спастичності (генералізована або локальна). У разі виявлення локальної спастичності рекомендується застосування нейром'язової блокади разом із розробкою програми фізичної реабілітації. У разі виявлення генералізованої спастичності рекомендується розробка програми фізичної реабілітації у поєднанні з оральною фармакотерапією. Якщо така терапія є неефективною або погано переноситься пацієнтом, розглядаються інші процедури, такі як паравертебральна блокада, інтратекальна блокада, дорсальна ризотомія, тенотомія, мієлотомія або кордотомія. У разі неефективності рекомендується застосування паліативних методів полегшення симптомів та поліпшення якості життя [75].

Для вирішення основного завдання лікування і реабілітації хворих зі спастичними парезами необхідно ретельне планування і моніторування цього процесу. Ведення таких хворих потребує мультидисциплінарного підходу, причому в процес лікування і реабілітації необхідне включення невролога, а також безпосередньо самого пацієнта і його родичів. Суб'єктивна оцінка самими пацієнтами ефективності антиспастичних препаратів, що найбільш широко застосовуються, та їх порівняльний аналіз за суб'єктивною оцінкою дозволить у подальшому полегшити вибір дози та необхідного лікарського засобу.

Матеріали розділу були висвітлені у таких публікаціях:

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

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

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клініко-демографічна характеристика обстежених хворих

Обстежено 120 хворих із клінічно достовірним діагнозом РС, які перебували на стаціонарному лікуванні в Київському міському центрі розсіяного склерозу. Діагноз РС встановлювався з використанням міжнародних критеріїв McDonald et al., 2017 [176]. Серед обстежених пацієнтів у 100 були виявлені ознаки спастичності, що складало 83% від загальної кількості обстежених. Хворі з виявленими ознаками спастичності були включені у групу дослідження. Критеріями включення у дослідження були наявність спастичності у хворих на РС, інформована згода хворого на участь у дослідженні. 20 пацієнтів склали групу порівняння для контролю показників ЕНМГ.

Серед обстежених пацієнтів зі спастичністю було 47 чоловіків і 53 жінки. Розподіл хворих зі спастичністю за віком, тривалістю захворювання та рівнем EDSS представлено у табл. 2.1.1, а також візуалізовано на рис. 2.1.1, 2.1.2 і 2.1.3.

Таблиця 2.1.1

Розподіл хворих за віком, тривалістю захворювання та рівнем EDSS

Показник	Вік, роки			Тривалість, роки			EDSS, бали		
	24-35	36-49	50-71	1-9	10-19	20-40	3-3,5	4-5	5,5-7
Кількість пацієнтів, <i>n</i> (%)	22	45	33	27	55	18	12	51	37

Вік обстежених коливався від 24 до 71 років, в тому числі від 24 до 35 років було 22 (22%) хворих, від 36 до 49 років 45 (45%) хворих, від 50 до 71 років – 33 (33%) (рис. 2.1.1). Таким чином, найбільш численною була група пацієнтів віком 36-49 років. Середній вік хворих становив $45,42 \pm 1,1$ роки.

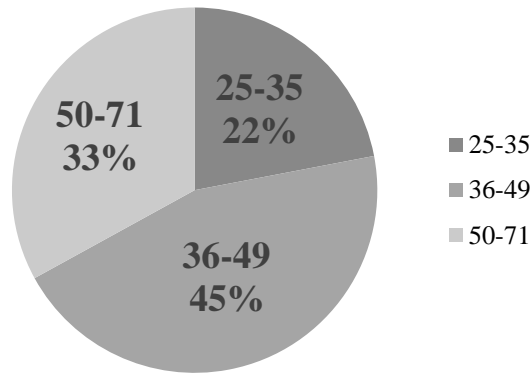


Рис. 2.1.1 Розподіл хворих за віком

Тривалість захворювання становила від 1 до 40 років. Розподіл хворих за тривалістю захворювання був наступним: 1-9 років – 27 (27%) хворих, від 14 до 28 років – 39 (39%) хворих, більше 28 років – 5 (5%) (Рис. 2.1.2). Найбільш численною була група пацієнтів з тривалістю захворювання 10-19 років. Середня тривалість захворювання складала $14,02 \pm 0,73$ роки.

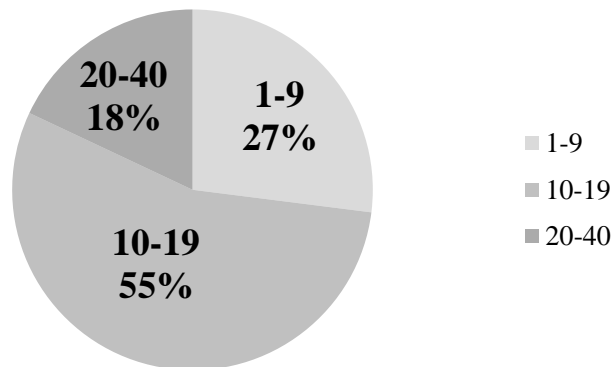


Рис. 2.1.2. Розподіл хворих за тривалістю захворювання

Інвалідизація хворих за шкалою EDSS склала від 3 до 7 балів із середнім значенням $4,93 \pm 0,09$. Пацієнти, які не мали обмежень у ході зі ступенем інвалідизації по EDSS від 3 до 3,5 балів, становили 12% (12 хворих) від загальної кількості обстежених. Група хворих, що мали обмеження при ході, але не

потребували допоміжних засобів зі ступенем інвалідизації по EDSS від 4,5 до 5,5 балів, була найбільшою і становила 51% (51 хворий). Пацієнти, що потребували одно- або двобічної підтримки при ході (6-7 балів) складала 37% (37 хворих), в тому числі сюди входили 3 пацієнти з 7,0 балами EDSS, які проходили з двобічною підтримкою до 5 м.

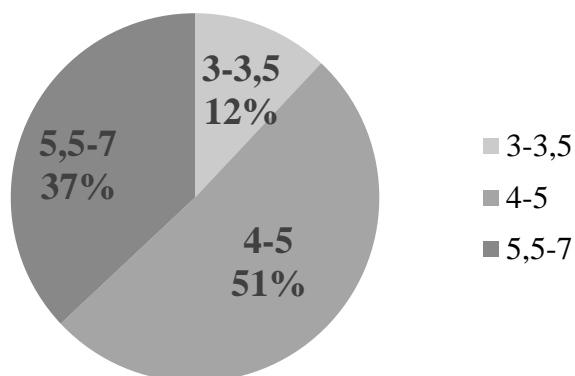


Рис. 2.1.3. Розподіл хворих за рівнем EDSS

Серед пацієнтів 45 чоловік (45%) не працювало, 55 (55%) були працездатними. Пацієнти, що мали вищу освіту склали 89%. Серед пацієнтів 48% мали родину (з них у 32 були діти), 52% були самотніми.

Серед обстежених пацієнтів найбільше було хворих з рецидивуюче-ремітуючим типом перебігу (РРРС) – 61% (61 хворий). Хворі з вторинно-прогресуючим типом перебігу (ВПРС) складала 27% (27 хворих) від загальної кількості обстежених, найменшою була частка пацієнтів з первинно-прогресуючим перебігом (ППРС) – 12% (12 хворих).

Розподіл хворих за типом перебігу представлений у таблиці 2.1.2 і візуалізований на рис. 2.1.4.

Таблиця 2.1.2

Розподіл хворих на групи залежно від типу перебігу

Тип перебігу	Кількість хворих (n)	Частка (%)
РПРС	61	61
ВПРС	27	27
ППРС	12	12
Всього	100	100

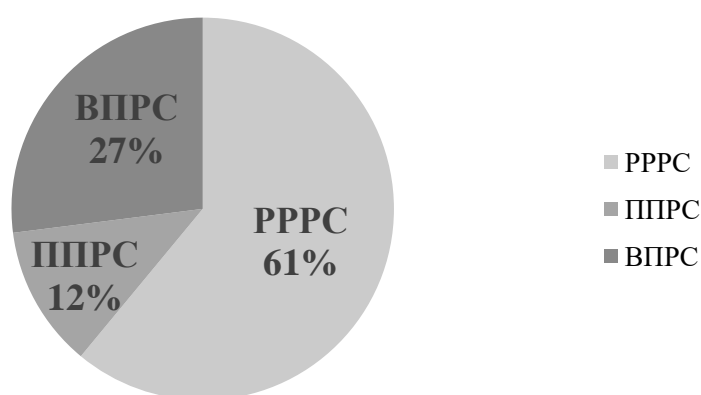


Рис. 2.1.4. Розподіл хворих за типом перебігу

Розподіл хворих за демографічними показниками в групах різного типу перебігу наданий у таблиці 2.1.3.

Таблиця 2.1.3

Загальна характеристика хворих залежно від типів перебігу

Показник		Групи хворих			Всього
		РПРС	ППРС	ВПРС	
1	2	3	4	5	6
Стать	Чол.	25	6	16	47
	Жін.	36	6	11	53

Продовження табл. 2.1.3

1	2	3	4	5	6
Вік, роки	24-34	17	1	4	22
	36-49	31	9	5	45
	50-71	13	2	18	33
Трив. захв., роки	1-9	19	5	3	27
	10-19	35	5	15	55
	20-40	7	2	9	18
EDSS, бали	3-3,5	12	0	0	12
	4-5	35	6	10	51
	6-7	14	6	17	37

Серед хворих із ВППС та ПППС не було жодного пацієнтів із низьким балом EDSS (3-3,5 бали), це були переважно пацієнти середнього віку до 49 років (14 хворих) і старшого віку до 71 року (20 хворих) з тривалістю захворювання понад 10 років. У групі пацієнтів із РППС переважали хворі молодого і середнього віку від 24 до 49 років (48 хворих) з низькою і середньою тривалістю захворювання до 19 років (54 хворих).

2.2. Клініко-неврологічне і нейровізуалізаційне дослідження

Клінічне обстеження хворих на РС проводили за єдиною схемою з використанням формалізованих карт. Всі хворі мали клінічно достовірний діагноз за критеріями МакДональда, 2017 [176].

При клініко-неврологічному обстеженні детально аналізували анамнез, вивчали дані медичної документації попередніх досліджень. Фіксувався рік маніфестації РС, тип перебігу. Також вказували, коли з'явилося підвищення тонусу із зазначенням груп м'язів. При збиранні фармакологічного анамнезу звертали увагу на те, під впливом яких препаратів відбувалось зниження тонусу, термін антиспастичної терапії, її ефективність.

Оцінка неврологічного дефіциту проводилася за шкалою EDSS (Kurtzke Scale) [101, 102, 103].

В обстеження не були включені пацієнти з балом EDSS менше 3 балів.

За кінцеві точки відліку EDSS у даному дослідженні брали такі рівні інвалідації:

3,0 – помірні ознаки інвалідації (3 бала) в одній FS або легкі ознаки інвалідації (2 бала) у трьох або чотирьох FS. Ходячий.

3,5 – ходячий. Помірні ознаки інвалідації (3 бала) в одній FS і в одній-двох FS – 3 бали або в п'яти FS.

4,0 – ходячий, сторонньої допомоги не потребує. Самообслуговування збережене. Відносно виражені ознаки на інвалідації (4 бала) в одній FS або поєднання менших ступенів інвалідації, що перебільшує значення попередніх балів.

5,0 – може пройти без сторонньої допомоги або зупинки біля 200 м. Повсякденна активність порушена. В 1 FS – 5 балів або поєднання менших ступенів інвалідації, що перевищує значення для 4,0.

5,5 – може пройти без сторонньої допомоги більше 100, але менше 200 м.

6,0 – може пройти менше 100 м без підтримки або більше 50 м з однібічною підтримкою (ціпок або милиця) або більше 120 м з двобічною підтримкою.

6,5 – може пройти менше 50 м з однібічною підтримкою або більше 5 метрів, але менше 120 м, з двобічною підтримкою.

7,0 – використовує інвалідний візок самостійно, але не може пройти 5 м навіть з підтримкою, може самостійно пересуватися у візку до 12 годин на день.

Окремо було досліджено кожен із функціональних систем та функцію ходи (Ambulation), оскільки вона страждає при спастичності та значною мірою впливає на якість життя пацієнтів [80, 101].

Вивчались дані нейровізуалізаційного дослідження головного і спинного мозку пацієнтів. Аналізували дані МРТ дослідження головного та спинного мозку (1,5 Тл). У всіх пацієнтів було проведено МРТ дослідження головного мозку, а МРТ спинного мозку було проведено 92 хворим. Оцінювали кількість гіперінтенсивних вогнищ на T2-зважених зображеннях, у тому числі кількість вогнищ більших за 3 мм, кількість T1-вогнищ у головному мозку. Оцінку вогнищ проводили у типових локалізаціях – перивентрикулярно, субкортикально, юкстакортикально, інфратенторіально у головному мозку та у спинному мозку. У спинному мозку аналізували лише кількість вогнищ, розміри не були враховані.

2.3. Методи кількісного дослідження м'язового тону, нейрофункціональні тести, оцінка болю та якості життя пацієнтів

Для кількісної оцінки вираженості змін м'язового тону застосовували модифіковану шкалу Ешворта (Modified Ashwort Scale) [26, 39].

1. Тонус вимірювали у групах м'язів екстензорів і флексорів. При цьому застосовували таку градацію:
 - 0 балів — відсутність підвищення м'язового тону;
 - 1 бал — незначне підвищення м'язового тону, що проявляється напругою і розслабленням при мінімальному опорі в кінці руху, коли уражена частина (частини) здійснюють згинання або розгинання;
 - 1+ бал — незначне підвищення м'язового тону, що проявляється напругою, за якою слідує мінімальний опір при здійсненні частини руху, що залишилася (менше половини);
 - 2 бала — більш помітне збільшення м'язового тону практично у всьому обсязі руху, але рух здійснюється легко;
 - 3 бала — значне збільшення м'язового тону, пасивні рухи утруднені;
 - 4 бала — уражені частини ригідні при згинанні або розгинанні.

Була проведена оцінка тону у групах м'язів екстензорів і флексорів, оцінку вказували у балах від 0 до 3 (максимальний бал за шкалою Ешворта – 4, але у

дослідженні таких хворих не було). Сумарний бал спастичності вираховували шляхом додавання балів спастичності за шкалою Ashworth у 4 групах м'язів нижніх кінцівок (аддуктори стегна, згиначі коліна, розгиначі коліна, стопи) та 2 групах м'язів верхніх кінцівок (згиначі і розгиначі передпліччя). Сумарний бал спастичності у пацієнтів складав від 4 до 26 балів. В залежності від сумарного бала спастичності пацієнти були розподілені на дві групи з сумарним балом 4–12 балів (48 хворих) та 13–26 балів (42 хворих).

Також ми розраховували середній бал спастичності нижніх кінцівок. Він розраховувався як середнє арифметичне із показників спастичності в балах у 4 групах м'язів правої та лівої нижньої кінцівки (аддуктори стегна, згиначі коліна, розгиначі коліна, стопи). Середній бал спастичності в нашому дослідженні становив від 0,4 до 3 балів. Пацієнтів було розподілено на 3 групи різного рівня спастичності залежно від показників середнього бала. Першу групу становили пацієнти з легким рівнем спастичності (0,4–1 бала) – 32 хворих, другу – з середнім рівнем спастичності (1,1–2 бала) – 45 хворих, третю – з тяжким рівнем спастичності (2,1–3 бала) – 23 хворих.

У літературі автори використовують як сумарний, так і середній бали спастичності, тому ми прийняли рішення провести розрахунок з використанням обох показників [18, 52, 98, 117, 131].

2. Нейрофункціональні дослідження:

А) 25-футова хода із засіканням часу (Timed 25-Foot Walk (T25-FW)) — це кількісний тест оцінки мобільності та функції нижніх кінцівок пацієнта, який полягає у ході на дистанцію 25 футів (7,62 метри) із засіканням часу. Пацієнт стає на початку відміряної дистанції у 25 футів і за командою інструктора (лікаря) починає йти 25 футів якнайшвидше, але з дотриманням своєї безпеки. Час засікається від початку руху до моменту, коли пацієнт досягає відмітки фінішу. Тест проводиться повторно одразу, тобто пацієнт повертається зі старту до фінішу із засіканням часу руху. Пацієнти можуть використовувати допоміжні засоби

пересування під час проведення тесту (палиця, милиці, ходунки). Тест проводиться двічі, а для оцінки ми використовували середній результат з двох спроб.

Б) Тест з дев'ятьма отворами та стрижнями (9 Nople Peg Test – 9-НРТ) являє собою короткий стандартизований кількісний тест функції верхньої кінцівки. Обидві руки перевіряються двічі (спочатку 2 рази тестується домінантна рука, а далі 2 рази недомінантна рука). Пацієнт сидить за столом, на якому лежать невеликий та неглибокий контейнер, що містить дев'ять стрижнів, і дерев'яний або пластмасовий блок з дев'ятьма порожніми отворами. По команді пацієнт по одному дістає дев'ять стрижнів з контейнера і вставляє їх у дев'ять отворів, після чого по одному виймає їх з отворів та складає у контейнер. Загальний час, необхідний пацієнту для завершення завдання, записується. Після двох послідовних випробувань з домінантною рукою негайно слідують два послідовних випробування з недомінантною рукою. Для оцінки ми використовували середнє значення 4 тестів (двічі тестування домінантною рукою і двічі недомінантною).

3. Оцінка болю та якості життя:

А) Візуально-аналогова шкала (Visual Analogue Scale) болю.

Візуально-аналогова шкала є інструментом вимірювання показників, яким важко дати кількісну оцінку. В нашому дослідженні за допомогою VAS визначали ступінь фізичного болю у хворих зі спастичністю. Пацієнту пропонували поставити позначку на неперервній горизонтальній лінії, яка не має поділок, у місці, яке відповідає їх сприйняттю свого стану. Один кінець лінії відповідав повній відсутності болю, а інший кінець – нестерпному болю. Для отримання кількісного результату відстань між початковим кінцем лінії та позначкою пацієнта вимірювалася за допомогою лінійки.

Б) Шкала оцінки якості життя EuroQol (EQ-5D)

EQ-5D є стандартизованим інструментом для вимірювання якості життя [52, 72]. Згідно з даними Північно-Американського дослідницького консорціуму РС (NARCOMS) посилення вираженості спастичності РС пов'язане зі зниженням якості життя пацієнтів; значення індексу EQ-5D знизилося з 0,6 ($\pm 0,2$) у пацієнтів

із легкою спастичністю МС до 0,3 ($\pm 0,3$) у пацієнтів з вираженою спастичністю [148].

Шкала EQ-5D являє собою просту для розуміння анкету, яка заповнювалась пацієнтом самостійно. Анкета складається з двох сторінок: описової системи та візуально-аналогової шкали. Описова система містить 5 компонентів (мобільність, самостійний догляд за собою, повсякденна діяльність, біль/дискомфорт та занепокоєння/депресія), на кожний з яких пропонується 5 варіантів відповідей (відсутність труднощів, деякі труднощі, помірні труднощі, значні труднощі, неможливо виконати). За візуально-аналоговою шкалою пацієнтові пропонувалось оцінити загальний стан свого здоров'я у відсотках від 0 до 100%. Для оцінки ми окремо визначали середнє значення з 5 відповідей на питання на відсоткове сприяння власного здоров'я.

В) Модифікована шкала впливу втоми MFIS (Modified Fatigue Impact Scale) була розроблена для оцінки впливу втоми при хронічних захворюваннях, зокрема при РС, протягом останніх 4 тижнів. Шкала складається із 21 питання з 5 варіантами відповідей (від 0 до 4, де 0 – “ні разу”, а 4 – “майже завжди”). Питання охоплюють 3 сфери – фізична, когнітивна і психологічна. Чим більший бал у відповіді на питання, тим більше рівень втоми у відповіді на певне питання. Для оцінки ми визначали середнє значення з відповідей у балах на 21 питання.

2.4. Електронейроміографічне обстеження

Стимуляційна ЕНМГ – це неінвазивний метод з використанням нашкірних поверхневих електродів, що дозволяє оцінити провідність імпульсу по нервах у відповідь на його стимуляцію електричним струмом. Дослідження супроводжується поколює відчуттями в місці дії струму, а також мимовільним скороченням (сіпанням) досліджуваного м'яза.

У нашому дослідженні була використана стимуляційна неінвазивна стандартна методика на апараті Nihon Kohden у таких ділянках:

- Рухові волокна n. medianus, n. tibialis
- Чутливі волокна m. medianus
- F-хвиля n. medianus, n. tibialis

- Н-рефлекс.

Оцінювалися такі показники:

- При обстеженні рухових і чутливих волокон n. medianus, n. tibialis: амплітуда М-відповіді (мВ), латентність (мс), інтервал (мс), швидкість проведення (м/с).
- При дослідженні F-хвилі n. medianus, n. tibialis: М-Латентність (мс), М-Амплітуда (мВ), F-частота (%), F-латентність середня (мс), F-амплітуда середня (мВ).
- При дослідженні Н-рефлексу: М-Латентність (мс), Максимум М (мВ), Максимум Н (мВ), Співвідношення М/Н, Н-Латентність (мс).

2.5. Методи статистичної обробки

Для обробки цифрового матеріалу використовувалося таке програмне забезпечення:

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

Використано такі методи статистичного аналізу даних:

1. Методи описової статистики. Кількісні дані, що підкоряються нормальному закону розподілу, описувалися за допомогою середнього значення та стандартної похибки середнього значення ($M \pm m$) та середньоквадратичного відхилення. Кількісні дані, що не підкоряються нормальному розподілу, описувалися за допомогою медіани та міжквартильного інтервалу Me ($Q1-Q3$). Для окремих показників вказувалися їх мінімальні та максимальні значення. Для оцінки нормальності вибірки використовувалася побудова гістограми розподілу частот (гістограми не представлені у роботі, але згідно з цими даними були обрані показники для оцінки вірогідності для кореляційно-регресійного аналізу). [17]
2. Оцінка вірогідності. Порівняння значень показників, розподіл яких не відповідав нормальному, проводився з використанням непараметричних

критеріїв: для аналізу двох незалежних груп використовувався критерій Манна–Уїтні, для аналізу трьох вибірок даних використовувався критерій Краскела–Уолліса. Для всіх видів статистичного аналізу відмінності вважали статистично вірогідними при досягненні показника $p < 0,05$.

3. Кореляційно-регресійний аналіз. Для оцінки взаємозв'язку ознак були розраховані коефіцієнти кореляції: параметричний критерій Пірсона для кількісних ознак у парних групах і непараметричний критерій Спірмена для порядкових ознак у трьох вибірках даних. Також було визначено множинну кореляцію з обчисленням коефіцієнту регресії.
4. Аналізуючи вплив факторних ознак та окремих рівнів нейровізуалізаційних та електронейроміографічних параметрів як предикторів досягнення високого бала спастичності, визначали їх прогностичні характеристики за показниками відношення шансів (OR – odds ratio) з 95% довірчим інтервалом і оцінкою статистичної значимості результатів OR (95%ДІ). Оцінка достовірності результатів була проведена з визначенням показника χ^2
5. Для виявлення прогностичного значення клініко-інструментальних показників оцінювали кумулятивну частку хворих за методом Каплан–Майєра з проведенням оцінки достовірності за методом Вілкоксона.
6. Для виявлення розміру ефекту для оцінки ефективності лікування було обчислено розмір ефекту з обчисленням показників Коена і Гласа (Cohen's d, Glass's delta) з оцінкою достовірності за показником Краскела-Уолліса для трьох груп порівняння.

Матеріали розділу були висвітлені у таких публікаціях:

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

статистичний аналіз, проаналізовано прояви спастичності у хворих на розсіяний склероз залежно від клінічних характеристик, узагальнено отримані результати).

2. Домрес Н. В., Соколова Л. І., Кобись Т. О. (2020) Особливості взаємозв'язку спастичності у хворих на розсіяний склероз зі ступенем інвалідизації, нейрофункціональними і нейропсихологічними розладами. *Український неврологічний журнал*, 4, 30-36. <https://doi.org/10.30978/UNJ2020-4-30>, УДК 616.832-004.2-073.756.8:612.66. (Особистий внесок: обґрунтовано проблему, зібрано клінічний матеріал, проведено статистичний аналіз, проаналізовано взаємозв'язок спастичності у хворих на розсіяний склероз залежно від ступеня інвалідизації та нейрофункціональних розладів, узагальнено отримані результати).
3. Соколова Т.А., Кобысь Т.О., Домрес Н.В. (2012). Современные критерии Мак-Дональда в диагностике рассеянного склероза. *Международный неврологический журнал*, 7, 9-14 (Особистий внесок: здійснено аналіз літературних даних з приводу критеріїв Мак Дональда, проведено інтерпретацію результатів дослідження).

РОЗДІЛ 3

РІВЕНЬ СПАСТИЧНОСТІ ХВОРИХ З РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ ЗАЛЕЖНО ВІД КЛІНІКО-ДЕМОГРАФІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК

3.1. Аналіз рівня спастичності в залежності від типу перебігу, тривалості захворювання, статі, вікових категорій

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

До групи з найменшим середнім балом спастичності (0,4-1,4) належали 32 хворих, до групи з балом 2,1-3 належали 23 хворих. Найбільшу групу склали пацієнти з середнім балом 1,5-2 (рис. 3.1.1).

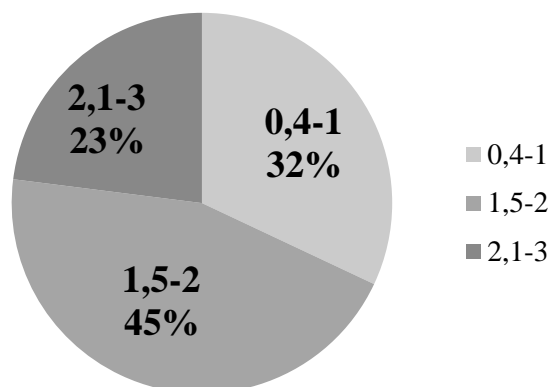


Рис. 3.1.1. Розподіл хворих за рівнем спастичності (середній бал)

Ми розраховували середній бал спастичності у всіх групах м'язів верхніх та нижніх кінцівок. Хворі мали середній бал від 0,4 до 3 балів. Хворі були розподілені на 3 групи – з середнім балом від 0,4 до 1,4 бала, від 1,5 до 2 балів, від 2,1 до 3 балів. Розподіл хворих за групами залежно від середнього бала спастичності зображено графічно на рис. 3.1 і описано у таблиці 3.1.1.

Таблиця 3.1.1

Загальна характеристика хворих залежно від рівня спастичності

Показник		Групи хворих за рівнем спастичності (середній бал)			Всього
		0,4-1,4	1,5-2	2,1-3	
Стать	Чол.	12	22	13	47
	Жін.	20	23	10	53
Вік	24-35	9	9	4	22
	36-49	17	19	9	45
	52-71	6	17	10	33
Трив. захв.	1-9	11	14	2	27
	10-19	20	25	10	55
	20-40	1	6	11	18
EDSS	3-3,5	6	5	1	12
	4-5	19	21	11	51
	5,5-7	7	19	11	37

У групі з низьким середнім балом спастичності (0,4-1,4) переважали хвори жіночої статі, тоді як у групі з високим середнім балом спастичності (2,1-3) переважали чоловіки. У групі з середнім балом спастичності 1,5-2 розподіл хворих за статтю був рівномірним.

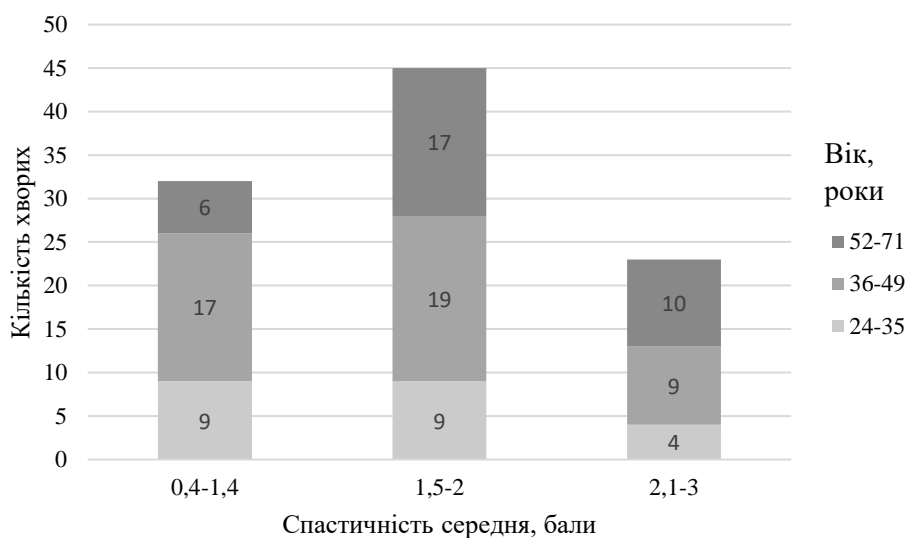


Рис. 3.1.2. Розподіл хворих за віком у різних групах спастичності (середній бал)

У найстаршій групі пацієнтів (50-71 років) переважали хворі з середніми та тяжкими проявами спастичності (середній бал 1,5-3), тоді як у молодшій групі (24-35 років), навпаки, тяжкі прояви спастичності спостерігалися рідше, ніж в інших вікових групах (рис. 3.1.2).

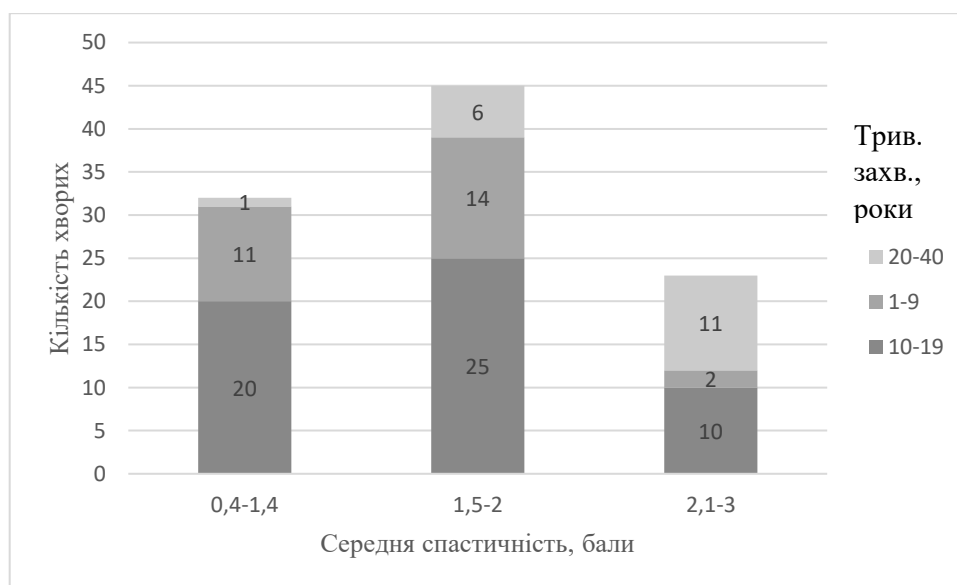


Рис. 3.1.3. Розподіл хворих за тривалістю захворювання у різних групах спастичності (середній бал)

Як показано на рис. 3.1.3, зі зростанням тривалості захворювання частіше спостерігалися тяжкі прояви спастичності, які майже не зустрічалися серед пацієнтів у групі пацієнтів з недавнім початком захворювання.

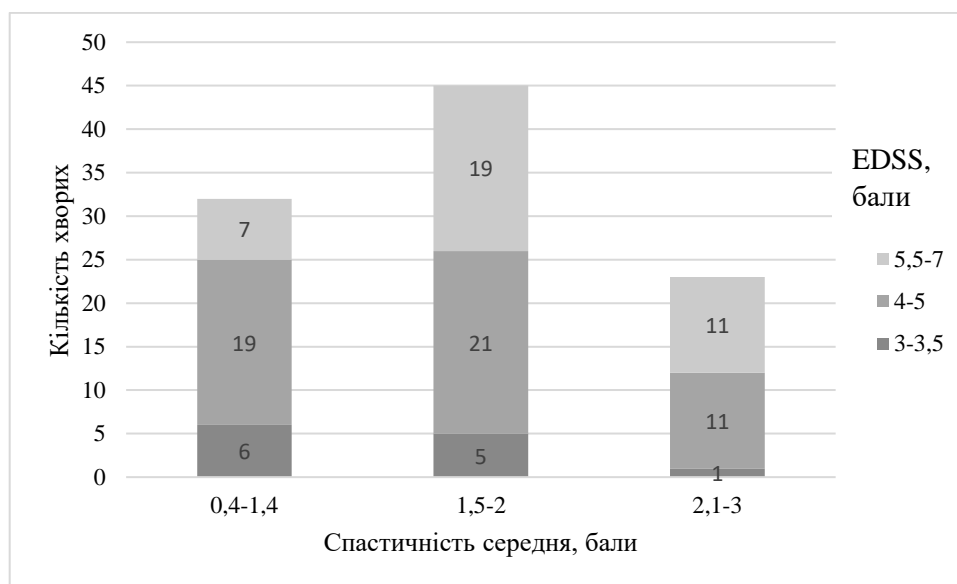


Рис. 3.1.4. Розподіл хворих за рівнем інвалідизації у різних групах спастичності (середній бал).

Як показано на рис. 3.1.4, серед пацієнтів з високим балом EDSS було більше хворих із вираженими проявами спастичності, які рідше зустрічалися серед пацієнтів у групі з мінімальним балом EDSS. У групі з вираженою спастичністю майже не було хворих з низьким балом спастичності.

Оскільки у багатьох пацієнтів спастичність спостерігалася тільки у одній кінцівці або ж у одній групі м'язів, а в решті груп показники становили 0 балів, це впливало на показник середнього бала. Тому для більш детальної оцінки спастичності ми вирішили додатково розрахувати сумарний бал спастичності – це сума всіх балів спастичності у всіх групах м'язів (включаючи верхні кінцівки). Таким чином, пацієнти, які мали виражену спастичність в 1-2 групах м'язів, а у інших групах мали 0 балів, мали більш високі показники, ніж пацієнти, що мали рівномірні показники у всіх групах м'язів. Пацієнти мали сумарний бал спастичності від 4 до 26 балів. Їх ми розподілили на 2 групи – 4-12 балів та 13-26

балів. Розподіл хворих за сумарним балом спастичності представлений у таблиці 3.1.2.

Таблиця 3.1.2

Розподіл хворих за рівнем спастичності (сумарний бал)

Показник		Групи хворих за рівнем спастичності (сумарний бал)		Всього
		4-12	13-26	
Стать	Чол.	22	25	47
	Жін.	36	17	53
Вік	24-35	18	4	22
	36-49	31	14	45
	52-71	9	24	33
Трив. захв.	1-9	22	5	27
	10-19	32	23	55
	20-40	4	14	18
EDSS	3-3,5	12	0	12
	4-5	36	15	51
	5,5-7	10	27	37

Було проаналізовано розподіл хворих зі спастичністю за статтю, віком, тривалістю захворювання та ступенем тяжкості за шкалою EDSS.

У групі з низьким сумарним балом спастичності (4-12) переважали хвори жіночої статі, тоді як у групі з високим сумарним балом спастичності (13-26) переважали чоловіки (рис. 3.1.5).

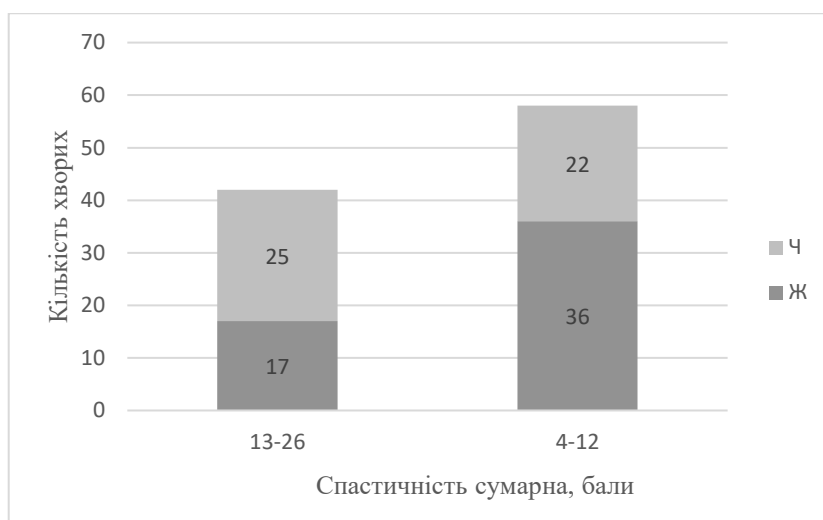


Рис. 3.1.5. Розподіл хворих за статтю у різних групах спастичності (сумарний бал)

У найстаршій групі пацієнтів (52-71 років) переважали хворі з середніми та тяжкими проявами спастичності (сумарний бал 13-26), тоді як у молодшій групі (24-35 років), навпаки, тяжкі прояви спастичності спостерігалися рідше, ніж в інших вікових групах (рис. 3.1.6).

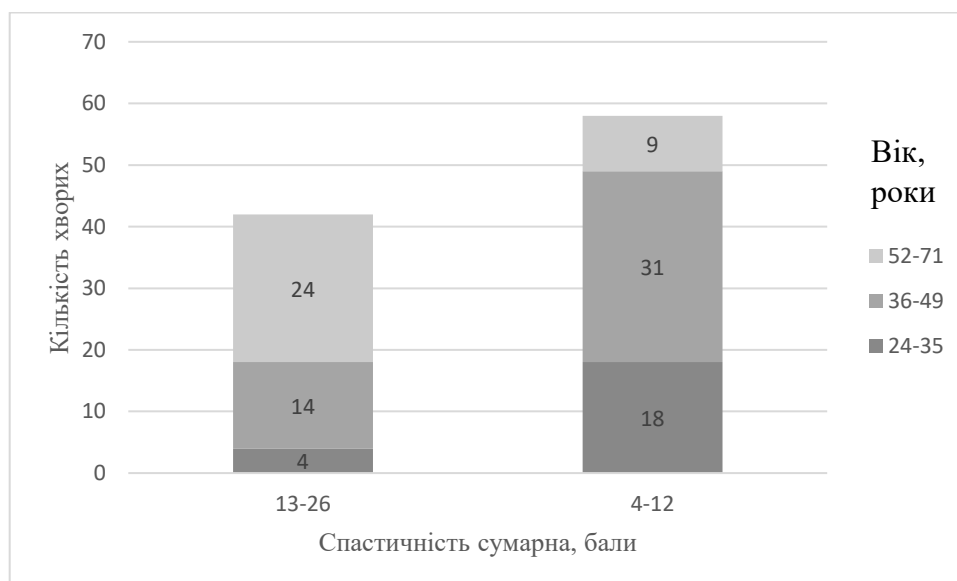


Рис. 3.1.6. Розподіл хворих за віком у різних групах спастичності (сумарний бал).

Як показано на рис. 3.1.7, зі зростанням тривалості захворювання частіше спостерігалися тяжкі прояви спастичності, які майже не зустрічалися серед пацієнтів у групі пацієнтів з недавнім початком захворювання.

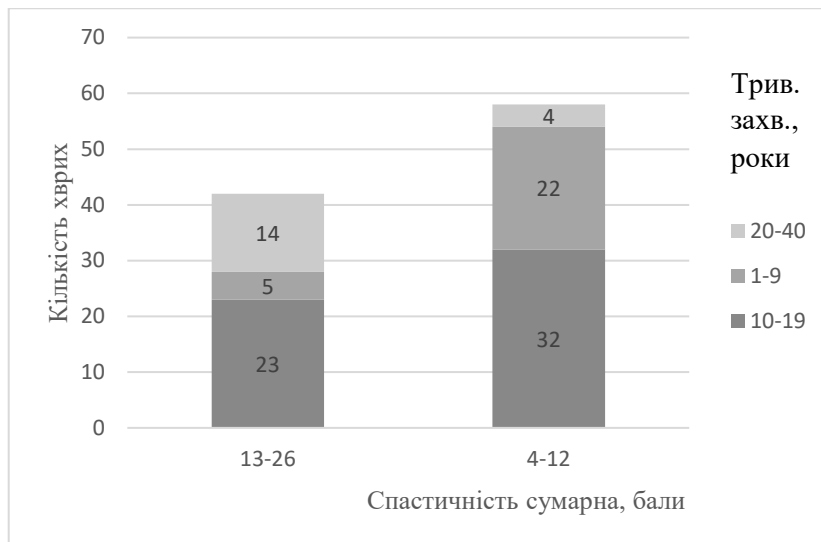


Рис. 3.1.7. Розподіл хворих за тривалістю захворювання у різних групах спастичності (сумарний бал)

Як показано на рис. 3.1.8, у пацієнтів з високим балом EDSS було більше пацієнтів із вираженими проявами спастичності, які рідше зустрічалися серед пацієнтів у групі пацієнтів з мінімальним балом EDSS. У групі з вираженою спастичністю взагалі не було хворих з низьким балом спастичності.

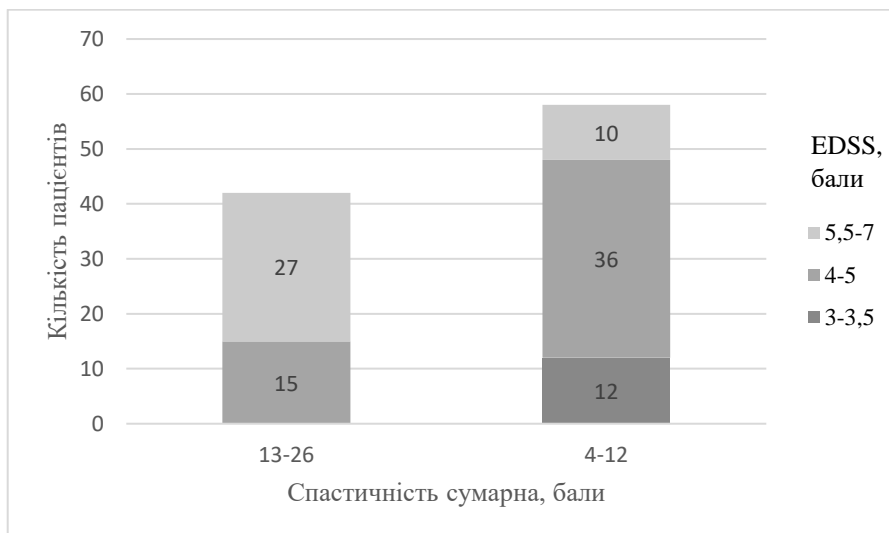


Рис. 3.1.8. Розподіл хворих за рівнем інвалідизації у різних групах спастичності (сумарний бал)

Було проведено аналіз пацієнтів зі спастичністю і різними типами перебігу. У нашому дослідженні був 61 пацієнт із РРРС, 27 пацієнтів з ВПРС та 12 пацієнтів з ППРС. У хворих різним типом перебігу середній рівень спастичності вірогідно відрізнявся в кожній із груп ($p < 0,01$) за показником Краскела-Уолліса для трьох груп непараметричних показників. Найбільший рівень середньої спастичності відмічався у хворих з ВПРС – $1,87 \pm 0,13$ бала, найменший – у хворих з РРРС ($1,86 \pm 0,22$). У хворих з ППРС рівень середньої спастичності був $1,86 \pm 0,22$ бала (табл. 3.1.3). Спастичність нижніх кінцівок була зареєстрована у 100 пацієнтів, а спастичність у верхніх кінцівках – у 9 пацієнтів. Серед них у 4 хворих з ВПРС та у 4 хворих з ППРС реєструвалися клінічні ознаки спастичності у верхніх кінцівках і лише у одного хворого з РРРС були наявні ознаки клінічної спастичності верхніх кінцівок.

Таблиця 3.1.3

Рівень середньої спастичності у хворих з різним типом перебігу

Спастичність середня	РРРС, n = 61	ВПРС, n = 27	ППРС, n = 12	p
Середній бал	$1,64 \pm 0,1$	$1,87 \pm 0,13$	$1,86 \pm 0,22$	<0,01
Q1-Q3	1,00–1,5	1,50–2,00	1,0–2,00	
Me	1,5	2,00	1,81	

p – оцінка достовірності за критерієм Краскела–Уолліса

Мінімальний середній бал для хворих РРРС становив 0,5, максимальний – 2,5 бала. Для хворих ВПРС мінімальний і максимальний бал середньої спастичності був відповідно 1,0 і 3,0 бала, для хворих з ППРС – 0,75 і 3,0 бала відповідно (рис. 3.1.9).

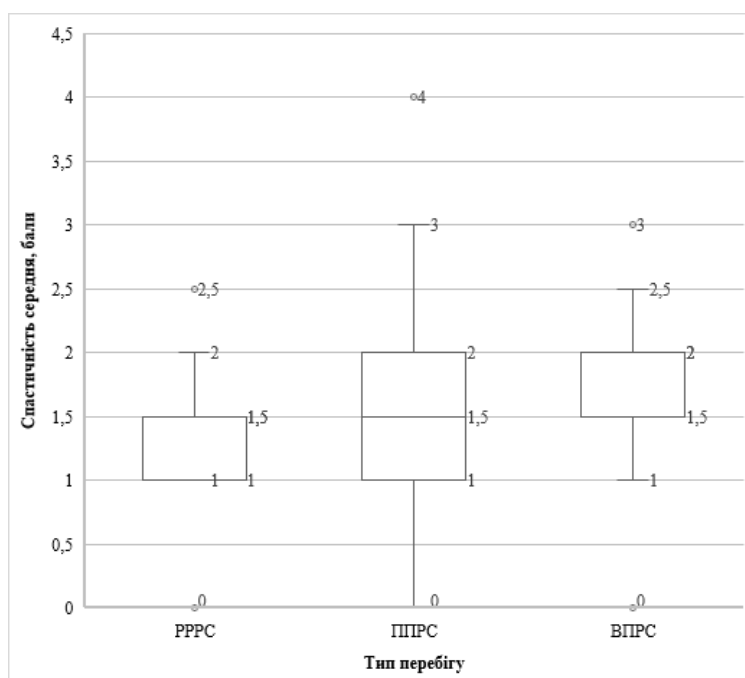


Рис. 3.1.9. Рівень середньої спастичності у хворих різним типом перебігу.
($p < 0,01$)

Найбільший рівень сумарної спастичності відмічався у хворих з ВПРС – $15,46 \pm 0,55$ бала, найменший – у хворих з РРРС ($10,43 \pm 0,55$) (табл. 3.1.4). У хворих з ППРС рівень сумарної спастичності займав проміжне значення і складав $12,42 \pm 1,6$ бала. Різниця показників була статистично значимою за критерієм Краскела–Уолліса ($p < 0,0001$).

Таблиця 3.1.4

Рівень сумарної спастичності у хворих з різним типом перебігу

Спастичність сумарна	РРРС, n = 61	ВПРС, n = 27	ППРС, n = 12	p
Середній сумарний бал	$10,43 \pm 0,55$	$15,46 \pm 0,98$	$12,42 \pm 1,6$	<0,0001
Q1-Q3	7,00–13,5	13,00–19,00	7,75–16,75	
Me	10,00	16,00	12,00	

p – оцінка достовірності за критерієм Краскела–Уолліса

Показники сумарної спастичності коливалися в кожній із груп різного типу перебігу і мали такі мінімальні і максимальні значення: мінімальний сумарний бал для хворих з РПРС був 3,5 бала, максимальний – 20 балів. Для хворих з ВПРС мінімальний і максимальний сумарний бал був 4,0 і 26,0 бала відповідно, для хворих з ППРС – 3,0 і 22,0 бала відповідно (рис. 3.1.10).

Таким чином, найбільші значення середньої і сумарної спастичності були зареєстровані у хворих з ВПРС: $1,87 \pm 0,13$ бала і $15,46 \pm 0,98$ бала відповідно.

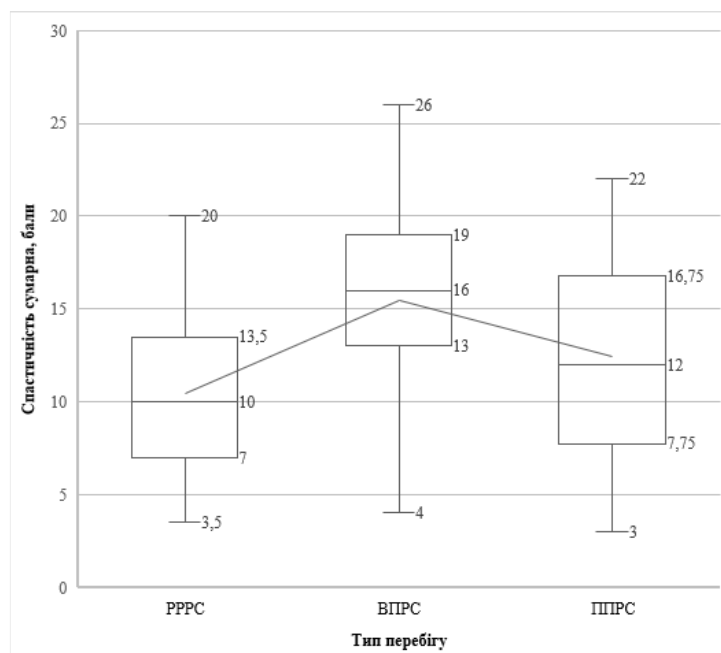


Рис. 3.1.10. Рівень сумарної спастичності у хворих різним типом перебігу. ($p < 0,0001$)

Тривалість захворювання у пацієнтів була від 1 до 40 років, середня тривалість $14,02 \pm 0,73$. Рівень середнього балау спастичності хворих збільшувався зі збільшенням терміну захворювання від $1,38 \pm 0,19$ бала при тривалості захворювання 1–9 років до $1,67 \pm 0,09$ бала при тривалості 10–19 років та до $2,42 \pm 0,16$ бала при тривалості захворювання 20–40 років (табл. 3.1.5). Але різниця показників у групах різної тривалості захворювання була невірогідною ($p = 0,119$).

Проаналізували коливання мінімального і максимального значення середньої спастичності в групах різної тривалості захворювання.

Спастичність середня залежно від тривалості захворювання

Спастичність середня за шкалою Ешворта, бали	Тривалість захворювання			p
	1–9 років (n = 27)	10–19 років (n = 55)	20–40 років (n = 18)	
Середній бал	1,38 ± 0,19	1,67 ± 0,09	2,42 ± 0,16	0,1119
Q1-Q3	1,00–1,625	1,00–2,00	2,00–3,00	
Me	1,5	1,75	2,5	

p – оцінка достовірності за критерієм Краскела–Уолліса

Мінімальний бал середньої спастичності при тривалості захворювання 1–9 років був 0,5 бала, максимальний – 3,0 бала (рис. 3.1.11). При збільшенні тривалості захворювання до 10–19 років мінімальний бал був 0,5, а максимальний – 3,0. При тривалості захворювання до 20–40 років мінімальний бал теж не відрізнявся від значень у інших групах і був 0,5 бала, максимальний 3,0 бала. Таким чином, максимальні значення середньої спастичності у пацієнтів з РС були 3,0 бала. Вони були зареєстровані у пацієнтів різної тривалості захворювання – 9, 19 та 40 років. Тобто темпи розвитку спастичності у хворих на РС були різними.

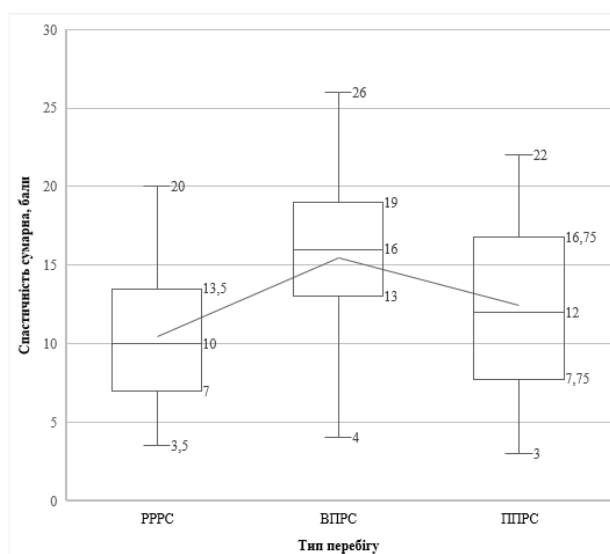


Рис. 3.1.11. Рівень середньої спастичності у хворих з різною тривалістю захворювання (p = 0,1119)

Рівень сумарної спастичності хворих достовірно збільшувався зі збільшенням терміну захворювання від $9,2 \pm 0,83$ бала при тривалості захворювання 1–9 років до $15,97 \pm 1,38$ бала при тривалості 20–40 років (табл. 3.1.6). При тривалості захворювання 10–19 років він займав проміжне значення і був $12,12 \pm 0,59$ бала. Різниця показників була достовірною ($p = 0,001$).

Таблиця 3.1.6

Спастичність сумарна залежно від тривалості захворювання

Спастичність сумарна за шкалою Ешворта, бали	Тривалість захворювання			p	Кореляція
	1–9 років (n = 27)	10–19 років (n=55)	>10 років (n=18)		
Сумарний середній бал	9,2±0,83	12,12±0,59	15,97±1,38	0,001	0,392
Q1-Q3	5,5–12,0	9,00–16,00	12,37–20,5		
Me	9,0	12,0	16,0		

p – оцінка достовірності за критерієм Краскела–Уолліса

Мінімальний бал сумарної спастичності при тривалості захворювання 1–9 років був 3,0 бала, максимальний – 20,0 (рис. 3.1.12). При збільшенні тривалості захворювання до 10–19 років мінімальні значення збільшувалися до 3,5, максимальні до 20,0. При зростанні тривалості захворювання до 20–40 років спостерігався найбільший розмах коливань: мінімальні значення сумарної спастичності були 4,0 бала, максимальні – 26,0.

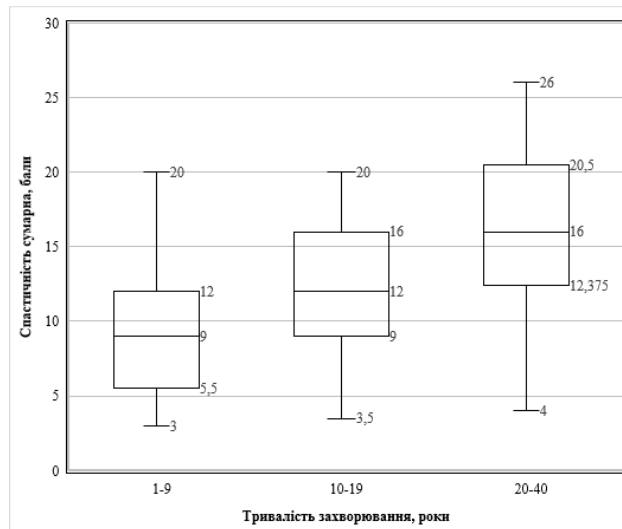


Рис. 3.1.12. Рівень середньої сумарної спастичності у хворих з різною тривалістю захворювання ($p = 0,001$)

Було оцінено силу корелятивних зв'язків тривалості захворювання та рівня середньої та середньої сумарної спастичності. Корелятивний зв'язок між рівнем сумарної спастичності та тривалістю захворювання був прямим слабким – $r_s = 0,392$ (рис. 3.1.13), між рівнем середньої спастичності та тривалістю захворювання теж прямим слабким – $r_s = 0,299$ ($p < 0,05$).

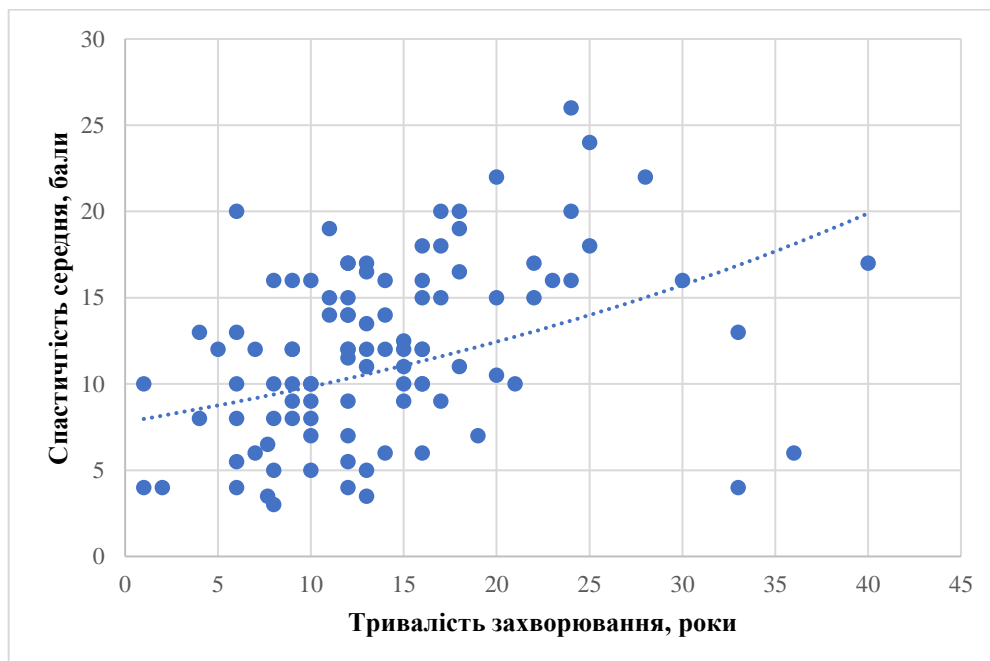


Рис. 3.1.13. Корелятивний зв'язок між рівнем сумарної спастичності та тривалістю захворювання ($r_s = 0,392$; $p < 0,05$)

Вік хворих на РС зі спастичністю коливався від 24 до 71 років, середній вік – $45,42 \pm 1,11$ роки. При оцінюванні рівня середньої спастичності в різних вікових категоріях виявили достовірну різницю ($p=0,0017$) середніх показників в різних вікових категоріях (табл. 3.1.7). Середній бал спастичності у наймолодших пацієнтів віком від 24 до 35 років був $1,49 \pm 0,15$ бала, у пацієнтів середньої вікової категорії (36–50 років) – $1,65 \pm 0,11$ бала, у пацієнтів віком від 51 до 71 року – $1,99 \pm 0,11$ бала.

Таблиця 3.1.7

Рівень середньої спастичності у хворих різних вікових категорій

Спастичність середня за шкалою Ешворта	Вік, роки			р	Кореляція
	24–35 (n = 22)	36–50 (n = 45)	51–71 (n = 33)		
Середній бал	$1,49 \pm 0,15$	$1,65 \pm 0,11$	$1,99 \pm 0,11$	0,001	0,515
Q1-Q3	1,00–2,00	1,00–2,00	1,5–2,5		
Me	1,50	1,50	2,00		

р – оцінка достовірності за критерієм Краскела–Уолліса

Рівень сумарної спастичності статистично достовірно відрізнявся у трьох вікових категоріях ($p = 0,0017$). У пацієнтів віком від 24 до 35 років середній сумарний бал спастичності був $9,95 \pm 1,07$ бала, віком від 36 до 50 років – $11,44 \pm 0,74$ бала, віком від 51 до 71 року – $14,2 \pm 0,81$ бала (табл. 3.1.8).

Рівень сумарної спастичності у хворих різних вікових категорій

Спастичність сумарна	Вік, роки			р	Кореляція
	24–35 (n = 22)	36–50 (n = 45)	51–71 (n = 33)		
Середній сумарний бал	9,95 ± 1,07	11,44 ± 0,74	14,2 ± 0,81	0,0017	0,515
Q1-Q3	5,37–12,00	3,00–14,00	11,0–17,0		
Me	10,00	11,00	16,00		

р – оцінка достовірності за критерієм Краскела–Уолліса

Сумарний бал спастичності коливався від 3,5 до 20,0 балів у хворих віком 24–35 років. У хворих вікової категорії від 36 до 49 років мінімальний сумарний бал складав 3,0 бала, максимальний – 26. У хворим віком від 52 до 71 року мінімальний бал був 3,5, максимальний – 22 (рис. 3.1.6).

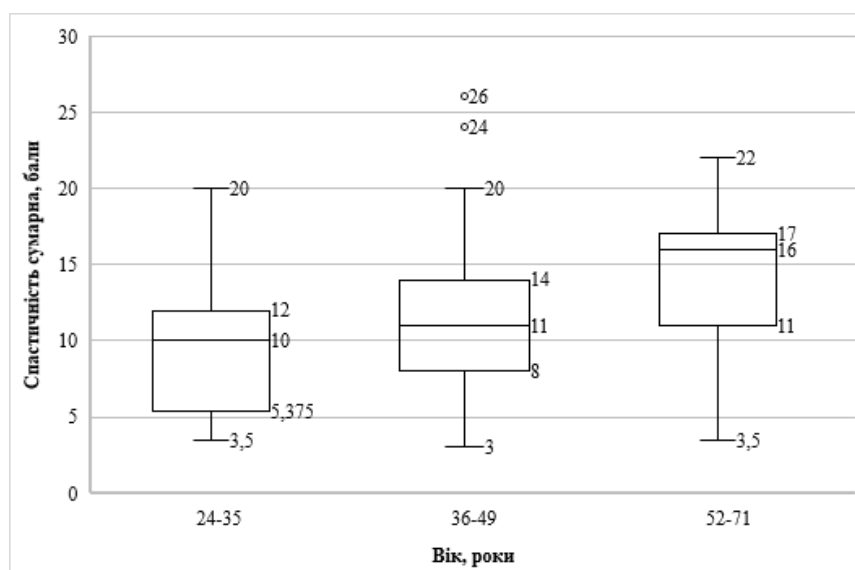


Рис. 3.1.14. Сумарний бал спастичності у хворих різних вікових категорій (р = 0,0017)

Виявили достовірний корелятивний зв'язок між рівнем сумарної спастичності та віком пацієнтів. Він був прямим середнім ($r_s = 0,515$; $p < 0,05$) (рис. 3.1.14).

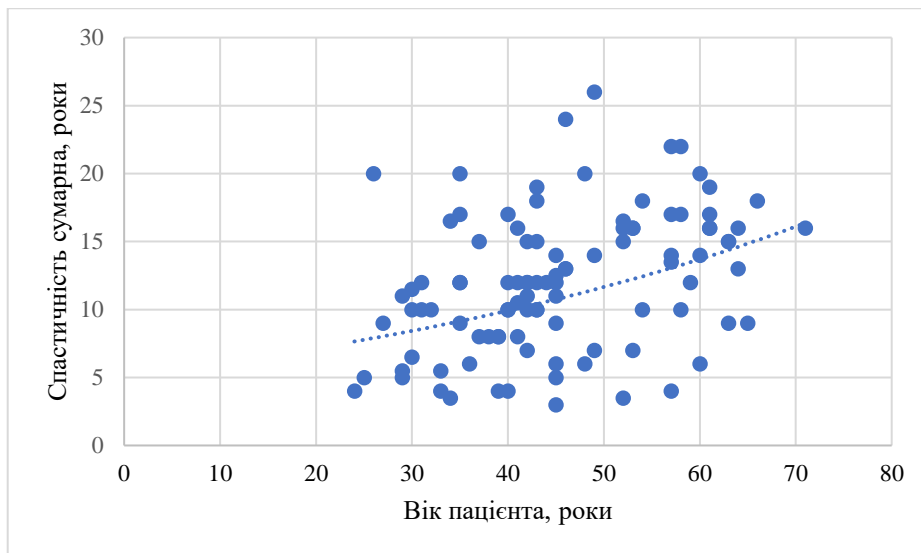


Рис. 3.1.15. Корелятивний зв'язок між рівнем сумарної спастичності та віком пацієнтів ($r_s = 0,515$; $p < 0,05$).

Корелятивний зв'язок з тривалістю захворювання виявився статистично недостовірним.

Проведено оцінку рівня середньої спастичності за шкалою Ешворта залежно від статі хворих на РС зі спастичністю (табл. 3.1.9). Серед обстежених пацієнтів зі спастичністю було 44 чоловіки і 56 жінок. Середній бал середньої спастичності у чоловіків був $1,61 \pm 0,12$, у жінок – $1,48 \pm 0,12$. Різниця показників теж виявилася статистично не достовірною ($p = 0,168$). Також була відсутній статистично достовірний корелятивний взаємозв'язок між даними показниками.

Таблиця 3.1.9

Рівень середньої спастичності у хворих залежно від статі

Спастичність середня	Стать		р	Коефіцієнт кореляції
	Чоловіки (n=44)	Жінки (n=56)		
Середній бал	$1,61 \pm 0,12$	$1,48 \pm 0,12$	0,515	0,055
Q1-Q3	1,19–1,88	0,88–1,88		
Me	1,63	1,38		

р – оцінка достовірності за критерієм Краскела–Уолліса

Таким чином, за результатами проведеного дослідження найбільші значення середньої і сумарної спастичності були зареєстровані у хворих з ВПРС: $1,87 \pm 0,13$ бала і $15,46 \pm 0,98$ бала відповідно ($p < 0,05$). В групах різної тривалості захворювання різниця показників середньої спастичності була статистично недостовірною, але мала тенденцію до збільшення. В той час як максимальні значення середньої спастичності були однаковими незалежно від тривалості захворювання, що вказувало на різні темпи розвитку спастичності.

Проведений аналіз корелятивних зв'язків рівня спастичності у залежності від типу перебігу, тривалості захворюваності та віку пацієнтів показав, що найвищий рівень корелятивного зв'язку – прямий середній ($r_s = 0,515$; $p < 0,05$) був виявлений з віком пацієнтів. Також виявляли слабкий прямий статистично достовірний корелятивний зв'язок середньої і сумарної спастичності з тривалістю захворювання.

3.2. Аналіз рівня спастичності залежно від ступеня інвалідизації за шкалою EDSS та змінами у функціональних системах

Проведено аналіз рівня середньої спастичності в залежності від рівня інвалідизації пацієнтів за шкалою EDSS. Рівень інвалідизації пацієнтів за шкалою EDSS пацієнтів становив від 3,0 до 7,0 балів, середній рівень EDSS $4,94 \pm 0,09$ бала. Проаналізовано рівень спастичності у хворих зі ступенем інвалідизації EDSS у трьох групах: від 3 до 3,5 балів (які не мали обмежень у ході), зі ступенем інвалідизації EDSS від 4,0 до 5,0 балів (мали обмеження при ході, але не потребували допоміжних засобів), зі ступенем EDSS 5,5–7,0 балів (що потребували одно- або двобічної підтримки при ході, або не могли пересуватися). У хворих з високим ступенем інвалідизації 5,5–7,0 балів був найвищий рівень спастичності і складав в середньому $1,94 \pm 0,12$ бала, у хворих з рівнем EDSS 3,0–3,5 бала – найнижчий ($1,35 \pm 0,16$ бала). Хворим із середнім рівнем EDSS у 4,0–5,0 бала відповідав середній рівень спастичності $1,55 \pm 0,08$ бала (табл. 3.2.1). Різниця показників була статистично достовірною за критерієм Краскела–Уолліса ($p < 0,0001$).

Рівень середньої спастичності та рівень EDSS

Спастичність за шкалою Ешворта	EDSS, бали			p	Коефіцієнт кореляції
	3–3,5 (n = 12)	4,0–5,5 (n = 51)	6–7 (n = 37)		
Середній бал	1,35 ± 0,16	1,66 ± 0,10	1,94 ± 0,12	<0,0001	0,340
Q1-Q3	1,00–1,5	1,00–2,00	1,50–2,50		
Me	1,37	1,50	2,00		

p – оцінка достовірності за критерієм Краскела–Уолліса

Відповідно у групах різного ступеня інвалідизації за шкалою EDSS рівень спастичності коливався наступним чином: для хворих з легким ступенем інвалідації за шкалою EDSS 3–3,5 бала він становив від 0,4 до 2,5 балів, при EDSS у 4,0–5,0 та 5,5–7 бала рівень спастичності коливався у межах від 0,5 до 3,0 балів (рис. 3.2.1).

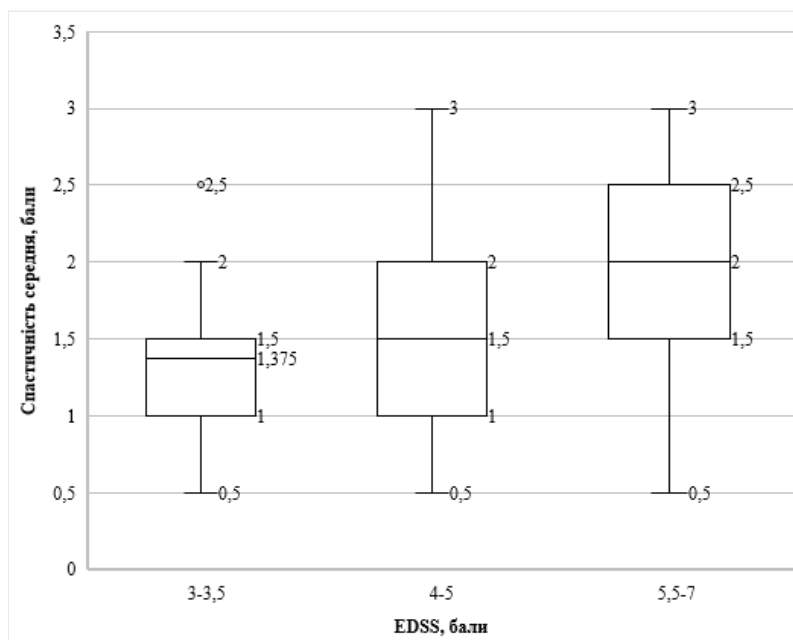


Рис. 3.2.1. Середній рівень спастичності у хворих з різним ступенем EDSS (p < 0,0001)

Корелятивний зв'язок рівня середньої спастичності та ступеня інвалідизації за шкалою EDSS був прямим слабким ($r_s=0,340$; $p<0,05$) (рис. 3.2.2).

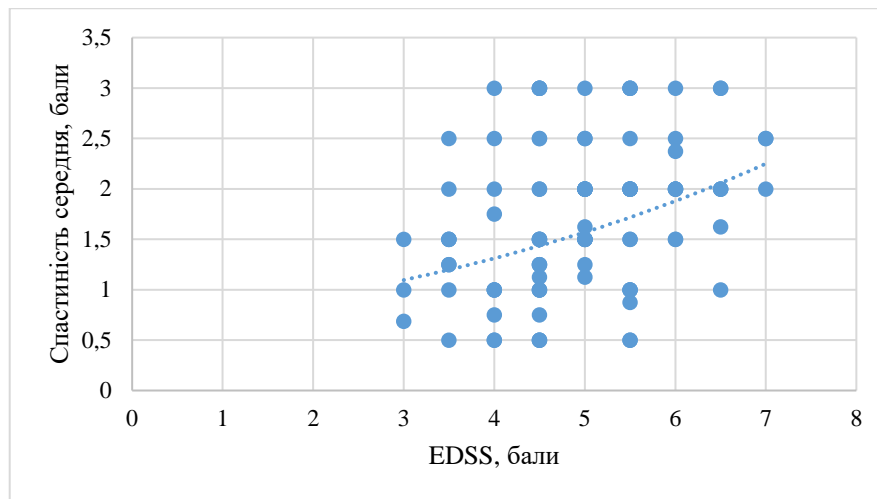


Рис. 3.2.2. Корелятивний зв'язок рівня середньої спастичності та EDSS ($r_s = 0,340$; $p < 0,05$)

Також було проведено аналіз рівня сумарної спастичності в групах різного рівня інвалідизації пацієнтів за шкалою EDSS. Найвищим рівень сумарного бала спастичності був в групі хворих з найвищим ступенем інвалідизації 5,5–7,0 балів і складав в середньому $6,29 \pm 0,82$ бала, найнижчим – у хворих з рівнем EDSS 3,0–3,5 бала ($11,03 \pm 0,58$ бала). Хворим із середнім рівнем EDSS у 4,0–5,0 балів відповідав середній рівень спастичності $11,03 \pm 0,58$ бала (табл. 3.2.2).

Таблиця 3.2.2

Рівень сумарного бала спастичності та рівень EDSS

Спастичність за шкалою Ешворта	EDSS, бали			P	Коефіцієнт кореляції
	3–3,5 (n=12)	4,0–5,5 (n=51)	6–7 (n=37)		
Середній сумарний бал	$6,29 \pm 0,82$	$11,03 \pm 0,58$	$15,26 \pm 0,77$	<0,0001	0,684
Q1-Q3	4,00–9,5	8,00–14,00	12,00–18,00		
Me	5,25	11,00	16,00		

p – оцінка достовірності за критерієм Краскела–Уолліса

Мінімальний бал сумарної спастичності 3,5 бала спостерігався в групі хворих з рівнем EDSS 3,0–3,5 бала, максимальний – 11,5 бала (рис. 3.2.3). При середньому ступеню інвалідизації за шкалою EDSS у 4,0–5,0 бала мінімальний бал сумарної

спастичності становив 3,0 бала, максимальний – 20,0 балів. При найвищому рівні інвалідизації за шкалою EDSS у 5,5–7,0 балів мінімальний сумарний бал спастичності становив 6,0 балів, максимальний – 26,0 балів.

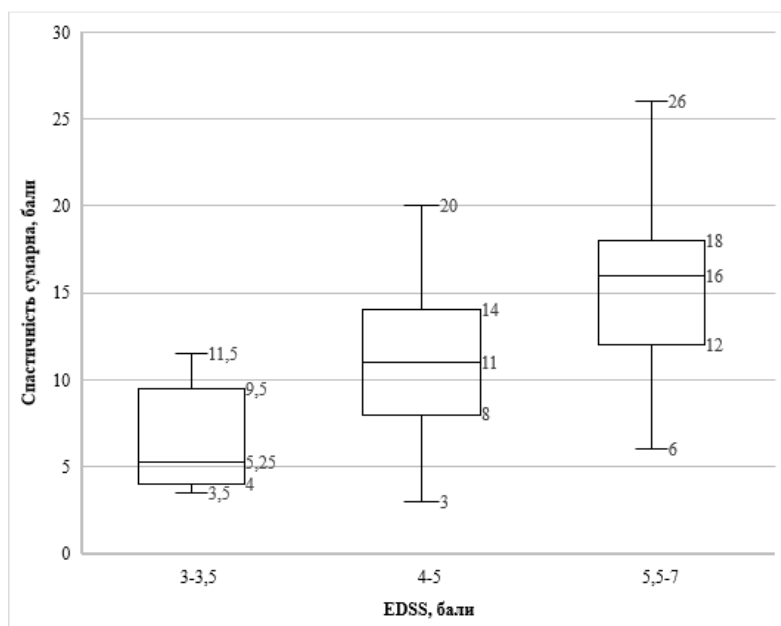


Рис. 3.2.3. Середній сумарний рівень спастичності у хворих з різним ступенем EDSS ($p < 0,0001$)

Оцінено силу корелятивного зв'язку рівня сумарної спастичності та інвалідизації за шкалою EDSS. Виявлено прямий середній корелятивний зв'язок рівня сумарної спастичності та ступеня EDSS ($r_s = 0,649$; $p < 0,05$) (рис. 3.2.4).

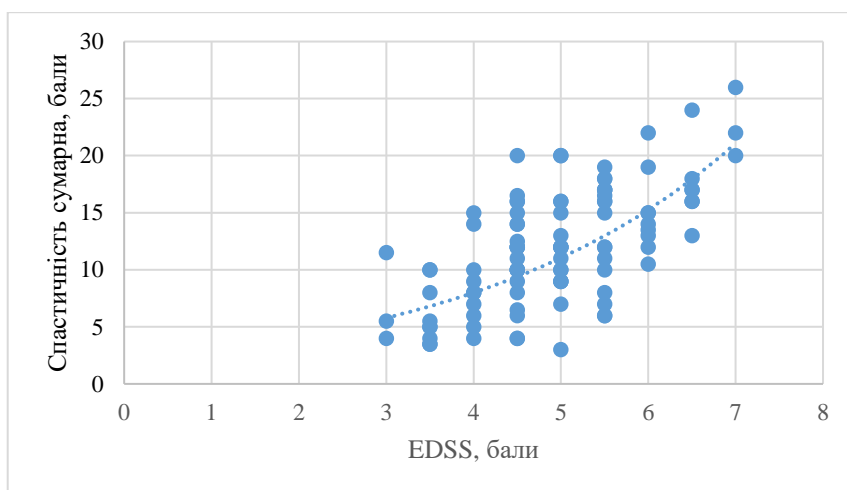


Рис. 3.2.4. Корелятивний зв'язок рівня сумарної спастичності та EDSS ($r_s = 0,649$; $p < 0,05$)

Проведено оцінку рівня сумарної спастичності за шкалою Ешворта при різному рівні порушень в пірамідній системі, яка є однією з функціональних систем (FS) при оцінюванні ступеня інвалідизації за шкалою EDSS (табл. 3.2.3). При порушеннях у пірамідній FS від 2 до 5 балів, яка визначалась переважно ступенем парезів кінцівок отримали вірогідну різницю показників ($p < 0,0001$) за показником Краскела-Уолліса для трьох груп непараметричних даних. Співставили рівні спастичності у групах різного ступеня уражень у пірамідній функціональній системі. 1 групу склали 32 пацієнти з легкими розладами у 2-3 бали, 2 групу – 3 пацієнти з помірними у 4 бала. Тяжкі розлади у пірамідній функціональній системі (5 балів) визначалися у 29 пацієнтів.

Таблиця 3.2.3

Спастичність і пірамідні порушення (FS) за шкалою EDSS

Спастичність за шкалою Ешворта	Пірамідна FS, бали			p	Коефіцієнт кореляції
	2-3 (n=32)	4 (n=39)	5 (n=29)		
Сумарний бал	7,91±0,62	11,45±0,09	17,34±1,14	<0,0001	0,712
Q1-Q3	5-10	9-13,5	16-19		
Me	8,00	12,00	17,00		

p – оцінка достовірності за критерієм Краскела–Уолліса

Мінімальний бал сумарної спастичності із середнім значенням $7,91 \pm 0,87$ бали спостерігався у хворих з мінімальними балами у пірамідній системі (2-3 бала). Середні значення сумарної спастичності $11,44 \pm 0,09$ спостерігалися у пацієнтів з 4 балами у пірамідній FS. Рівень сумарної спастичності був найвищим і складав $17,34 \pm 1,14$ бала у групі з максимальним значенням у 5 балів у пірамідній FS. Різниця показників була статистично значимою ($p < 0,0001$) за показником Краскела-Уолліса при порівнянні трьох досліджуваних груп.

Між рівнем спастичності та рівнем пірамідних порушень виявлено прямий сильний корелятивний зв'язок ($r_s = 0,712$; $p < 0,05$) (рис. 3.2.5).

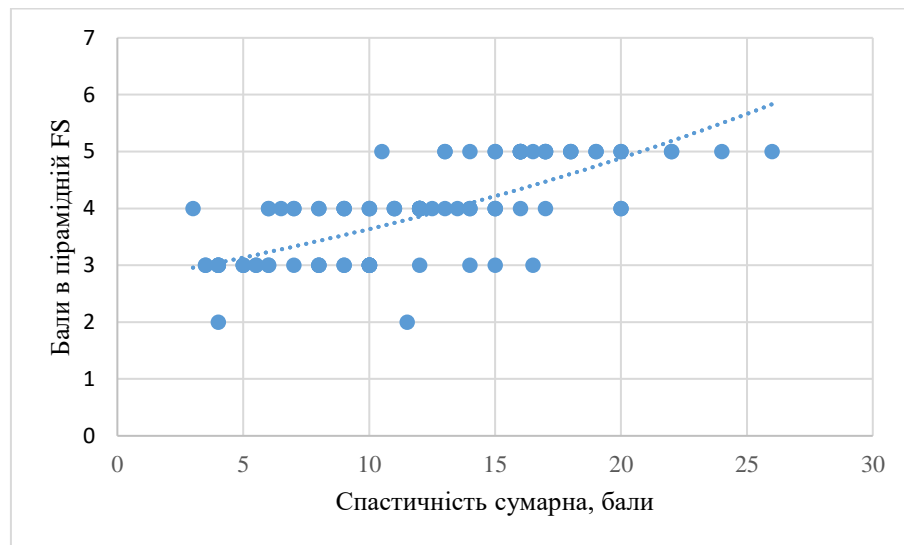


Рис. 3.2.5. Корелятивний зв'язок сумарної спастичності та розладів у пірамідній системі FS ($r_s = 0,712$; $p < 0,05$)

Було співставлено рівень сумарної спастичності та рівень тазових розладів за шкалою EDSS. Хворі, які не мали тазових розладів, мали найнижчий рівень сумарної спастичності у $7,91 \pm 0,87$ бала. Хворі з помірними тазовими розладами (1-2 бала) мали помірну спастичність у $10,42 \pm 0,09$ бала (59 пацієнтів). Хворі з найбільшими тазовими розладами у 3-4 бала мали найвищий рівень спастичності $15,10 \pm 1,14$ бала (табл. 3.2.4). Різниця показників була статистично достовірною за критерієм Краскела–Уолліса ($p < 0,0001$).

Спастичність і тазові порушення (FS) за шкалою EDSS

Спастичність за шкалою Ешворта	Порушення у пірамідній системі, бали			p	Коефіцієнт кореляції
	0 (n=21)	1-2 (n=59)	3-4 (n=20)		
Сумарний бал	7,91±0,87	10,42±0,09	15,10±1,14	<0,0001	0,066
Q1-Q3	2,63–9,50	5,13–16,69	13,88–20,31		
Me	8,00	19,50	15,13		

p – оцінка достовірності за критерієм Краскела-Уолліса

Було оцінено рівень корелятивного зв'язку між вираженістю тазових розладів та рівень сумарної спастичності. Корелятивний зв'язок виявився прямим середнім ($r_s = 0,666$; $p < 0,05$) (рис. 3.2.6).

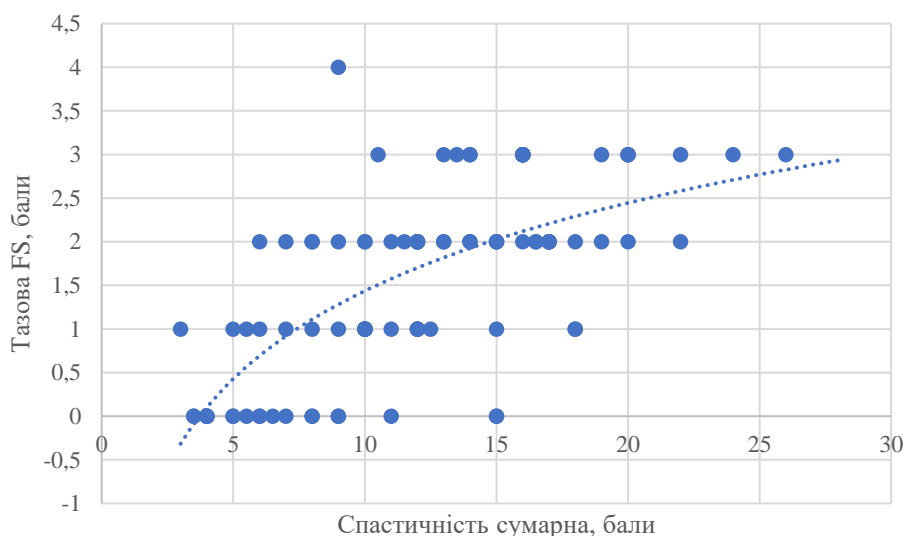


Рис. 3.2.6. Корелятивний зв'язок сумарної спастичності та розладів у тазовій системі FS ($r_s = 0,666$; $p < 0,05$)

Корелятивний середньої спастичності із тазовим розладами теж був статистично достовірним, але слабким ($r_s = 0,32$; $p < 0,05$).

Був оцінений рівень спастичності трьох досліджуваних груп хворих з різним типом перебігу в різних групах м'язів: аддуктори стегна, згиначі коліна, розгиначі

коліна, згиначі стопи (табл. 3.12). Виявили, що в трьох досліджуваних групах рівень спастичності окремих груп м'язів вірогідно відрізняється. Найбільша спастичність спостерігається в розгиначах коліна з відповідними значеннями, що відповідає даним літератури [120]. При РПРС середні показники спастичності склали $0,99 \pm 0,13$ (аддуктори стегна), $1,29 \pm 0,04$ (згиначі коліна), $1,81 \pm 0,11$ (розгиначі коліна), $1,09 \pm 0,10$ (згиначі коліна) бала для правої ноги і $0,89 \pm 0,14$, $1,24 \pm 0,09$, $1,79 \pm 0,15$, $1,07 \pm 0,08$ бала відповідно для лівої ноги (табл. 4.9). У хворих з ППРС середні показники спастичності були вищими і склали для аддукторів стегна правої ноги $1,79 \pm 0,18$, згиначів коліна правої ноги $1,65 \pm 0,14$, розгиначів коліна правої ноги – $2,45 \pm 0,31$, сгиначів стопи правої ноги – $1,63 \pm 0,24$ та $1,69 \pm 0,14$, $1,63 \pm 0,24$, $2,39 \pm 0,29$, $1,27 \pm 0,32$ відповідно для лівої ноги. Найбільшою середня спастичність була у хворих з ВПРС у м'язах-розгиначах. Для аддукторів стегна правої ноги вона складала $2,04 \pm 0,13$, розгиначів коліна – $2,56 \pm 0,18$, для сгиначів коліна – $1,72 \pm 0,11$, сгиначів стопи – $2,05 \pm 0,16$, у лівій нозі $2,06 \pm 0,19$, $2,42 \pm 0,19$, $1,79 \pm 0,13$, $2,05 \pm 0,16$.

Таблиця 3.2.6

Рівень середньої спастичності в різних групах м'язів хворих з різним типом перебігу

Група м'язів		РПРС (n = 61)	ВПРС (n = 27)	ППРС (n = 12)	p
1		2	3	4	5
Права нога, бали	Аддуктори стегна	$0,99 \pm 0,13$	$2,04 \pm 0,13$	$1,79 \pm 0,18$	0,0037
	Згиначі коліна	$1,29 \pm 0,04$	$1,72 \pm 0,11$	$1,65 \pm 0,14$	0,0018
	Розгиначі коліна	$1,81 \pm 0,11$	$2,56 \pm 0,18$	$2,45 \pm 0,31$	0,0007
	Згиначі стопи	$1,09 \pm 0,10$	$1,97 \pm 0,13$	$1,29 \pm 0,34$	0,004

Продовження табл. 3.2.6

1	2	3	4	5	6
Ліва нога, бали	Аддуктори стегна	0,89±0,14	2,06±0,19	1,69±0,14	0,0043
	Згиначі коліна	1,24±0,09	1,79±0,13	1,63±0,24	0,0039
	Розгиначі коліна	1,79±0,15	2,42±0,19	2,39±0,29	0,0101
	Згиначі стопи	1,07±0,08	2,05±0,16	1,27±0,32	0,0006
Середнє значення з обох кінцівок, бали	Аддуктори стегна	0,94±0,16	2,05±0,16	1,74±0,15	0,0004
	Згиначі коліна	1,265±0,12	1,755±0,12	1,64±0,14	0,0035
	Розгиначі коліна	1,8±0,07	2,49±0,19	2,42±0,25	0,005
	Згиначі стопи	1,08±0,06	2,01±0,16	1,28±0,12	0,003

p – оцінка достовірності за критерієм Краскела–Уолліса

Середні значення для обох кінцівок були найвищими у розгиначах коліна у хворих з ВПРС – $2,49 \pm 0,19$ бала, а найнижчими у хворих з РРРС для згиначів стопи – $1,08 \pm 0,06$ (рис. 4.1.7).

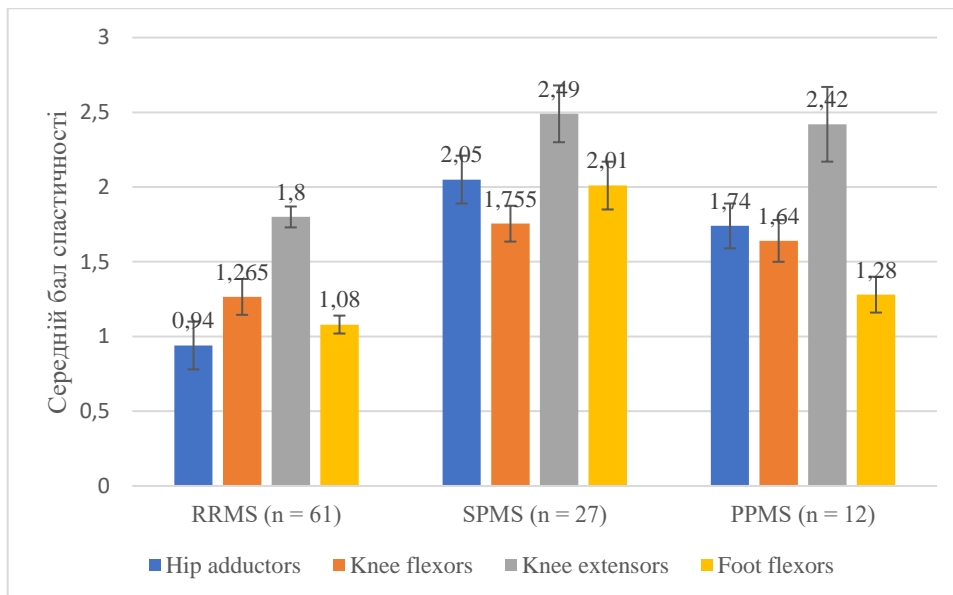


Рис. 3.2.7. Середній рівень спастичності різних груп м'язів у хворих різним типом перебігу ($p < 0,01$)

Таким чином, результати дослідження показали, що рівень сумарної і спастичності у хворих з РС взаємозв'язаний з рівнем інвалідизації і статистично достовірно збільшується у хворих вираженого ступеня інвалідизації та має прямий середній корелятивний зв'язок зі ступенем EDSS. Серед функціональних систем, з якими найбільше пов'язана спастичність, пірамідна та тазова демонстрували найсильніші кореляції - ($r_s = 0,712$; $p < 0,05$ та $0,666$; $p < 0,05$ відповідно. Середня спастичність була найбільшою у розгиначах коліна для хворих з PPPC – $2,49 \pm 0,19$ бала, а найменшою – у хворих з PPPC для згиначів стопи – $1,08 \pm 0,06$.

Нами проведено кореляційно-регресійний аналіз, який графічно представлений на рис. 3.2.8.

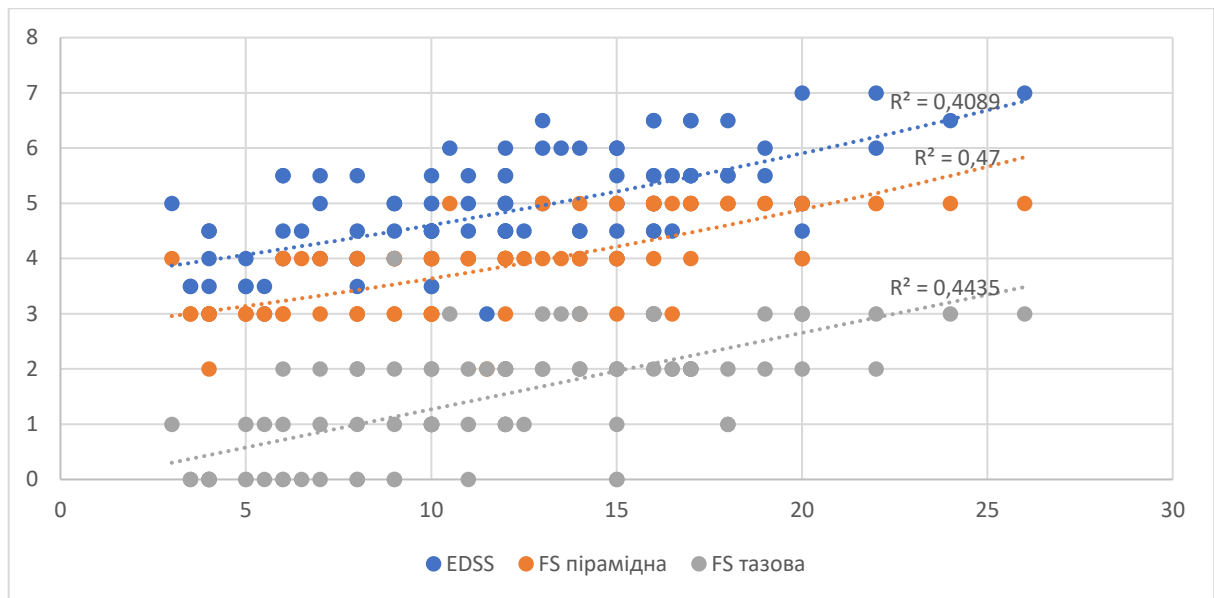


Рис 3.2.8. Кореляційно-регресійний аналіз показників шкали EDSS, пірамідної, тазової FS та сумарної спастичності

Проведений кореляційно-регресійний аналіз виявив, що найбільший взаємозв'язок і вплив на рівень сумарного бала спастичності спричиняють такі фактори – бал загального EDSS (коефіцієнт детермінації $D=41\%$), рівень порушень у пірамідній FS ($D=47\%$) і тазовій FS ($D=44,4\%$).

Результати власних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

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

2. Домрес Н. В., Соколова Л. І., Кобись Т. О. (2020) Особливості взаємозв'язку спастичності у хворих на розсіяний склероз зі ступенем інвалідизації, нейрофункціональними і нейропсихологічними розладами.

Український неврологічний журнал, 4, 30-36. <https://doi.org/10.30978/UNJ2020-4-30>,
УДК 616.832-004.2-073.756.8:612.66. (Особистий внесок: обґрунтовано проблему,
зібрано клінічний матеріал, проведено статистичний аналіз, проаналізовано
взаємозв'язок спастичності у хворих на розсіяний склероз залежно від ступеня
інвалідизації та нейрофункціональних розладів, узагальнено отримані результати).

РОЗДІЛ 4

КОРЕЛЯЦІЇ МІЖ РЕЗУЛЬТАМИ НЕЙРОФУНКЦІОНАЛЬНОГО І НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ТА РІВНЕМ СПАСТИЧНОСТІ

4.1. Взаємозв'язок нейрофункціонального дослідження (Т25-FW, 9-НРТ) та рівня спастичності

Було проведено аналіз показників нейрофункціональних проб (Т25-FW, 9-НРТ) у пацієнтів зі спастичністю. За допомогою даних функціональних проб оцінювався функціональний стан верхніх та нижніх кінцівок та його взаємозв'язок з вираженістю спастичності за середнім сумарним та середнім балом. Пацієнти з вираженим ураженням верхніх і нижніх кінцівок відповідно шкали інвалідизації EDSS були виключені із дослідження у зв'язку з неможливістю ходи та виконання точних рухів верхніх кінцівок і відповідністю критеріям виключення. Тест Т25-FW змогли виконати 90 пацієнтів зі спастичністю, а тест 9-НРТ – 92.

Хворі виконували тест Т25-FW зі швидкістю від 6 до 67 секунд (с). Середній час виконання тесту – $8,95 \pm 1,62$. Хворі були розподілені на групи з різною швидкістю виконання тесту: 1 група – 6-15 с, 2 група – 16-30 с, 3 група – 31-67 с (табл. 4.1.1). Показники Т25-FW тесту достовірно відрізнялися ($p > 0,0001$) за критерієм Краскела–Уолліса. Пацієнти, що найшвидше виконували тест (за 6-15 с), мали найменший рівень середньої ($4,15 \pm 0,13$ бала) та сумарної спастичності ($9,08 \pm 0,93$ бала). Пацієнти, що витрачали найбільше часу для виконання даного тесту (31-67 с) мали найбільший середній і середній сумарний бал спастичності відповідно $5,29 \pm 0,15$ і $13,39 \pm 0,76$ бала. Хворі, що виконували тест Т25-FW за 15–30 с мали проміжні показники середньої ($4,78 \pm 0,12$ бала) і сумарної спастичності ($11,06 \pm 0,89$ бала).

Показники сумарного бала спастичності були достовірно різними з критерієм Краскела–Уолліса ($p = 0,00112$) у групах різної швидкості виконання тесту. А показники середнього бала спастичності у трьох групах були статистично недостовірними ($p = 0,4019$).

Рівень спастичності у групах хворих різної швидкості виконання тесту T25-FW

25 Foot Walk, с	1 група, 6-15 с, N = 20 (22%)	2 група, 16-30 с, N = 32 (36%)	3 група, 31-67 с, N = 38 (42%)	p
Середній сумарний бал спастичності	9,08 ± 0,93	11,06 ± 0,89	13,39 ± 0,76	0,00112
Середній бал спастичності	4,15 ± 0,13	4,78 ± 0,12	5,29 ± 0,15	0,4539

p – оцінка достовірності за критерієм Краскела–Уолліса

Проведено аналіз корелятивного зв'язку за показником Спірмена між рівнем сумарної спастичності та результатами виконання тесту T25-FW, який характеризує функції нижніх кінцівок (рис. 4.1.1).

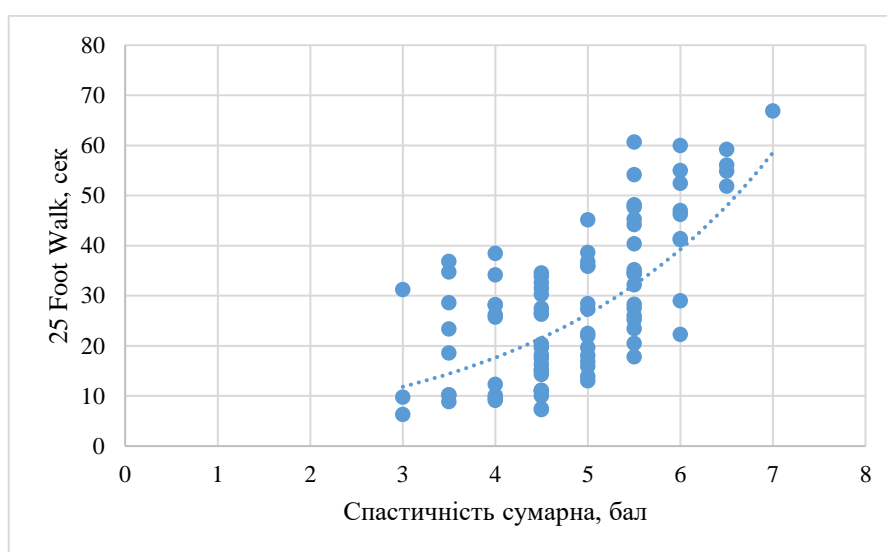


Рис. 4.1.1. Кореляційний зв'язок рівня сумарної спастичності та результатами тесту T25-FW ($r_s = 0,454$; $p < 0,05$)

За результатами проведених досліджень кореляційний зв'язок між рівнем сумарної спастичності та тестом T25-FW був прямим слабким і складав $r_s = 0,454$ ($p < 0,05$) (рис. 4.1.1). Кореляційний зв'язок між тестом T25-FW та рівнем середньої

спастичності мав менші значення і був прямим слабким і складав $r_s = 0,209$ ($p < 0,05$).

Провели оцінку функції верхніх кінцівок у хворих зі спастичністю за тестом 9-НРТ (табл. 4.1.2). Хворі виконували даний тест від 18 до 130 секунд. Тест 9-НРТ хворі в середньому виконували за $38,57 \pm 1,61$ секунд. У трьох групах різної швидкості виконання даного тесту визначали рівень середньої та сумарної середньої спастичності. Різниця між показниками 9-НРТ у трьох групах була достовірно різною за критерієм Краскела–Уолліса ($p > 0,00001$).

Хворі, що виконували 9-НРТ за 18–30 секунд, мали найменший рівень середнього сумарного бала спастичності – $9,65 \pm 0,88$ бала. Пацієнти, які мали найбільші труднощі при виконання тесту 9-НРТ і виконували його за 50–130 секунд, мали найбільший середній показник сумарної спастичності $14,68 \pm 1,58$ бала ($p = 0,0042$). Відповідно для пацієнтів, які виконували тест за 30–50 секунд, рівень сумарної спастичності займав проміжне значення ($12,51 \pm 0,62$ бала). При аналізі рівня середньої спастичності теж виявляли статистично вірогідне зростання спастичності у групах різної швидкості виконання тесту: $4,35 \pm 0,13$, $4,99 \pm 0,12$ і $5,79 \pm 0,15$ бали відповідно ($p = 0,00301$).

Таблиця 4.1.2

Рівень спастичності у групах хворих різної швидкості виконання тесту 9-НРТ

9 Hole Peg Test, с, кількість хворих (%)	1 група, 18-30 с N = 31 (34%)	2 група, 30-50 с N = 47 (51%)	3 група, 50-130 с N = 14 (15%)	p
Середній сумарний бал спастичності	$9,65 \pm 0,88$	$12,51 \pm 0,62$	$14,68 \pm 1,58$	0,0042
Середній бал спастичності	$4,35 \pm 0,13$	$4,99 \pm 0,12$	$5,79 \pm 0,15$	0,00301

p – оцінка достовірності за критерієм Краскела–Уолліса

Проведено аналіз корелятивного зв'язку між рівнем спастичності та нейрофункціональною пробою (9-НРТ), яка характеризує функції верхніх кінцівок.

За результатами проведених досліджень кореляційний зв'язок між рівнем сумарної спастичності та тестом 9-НРТ був прямий слабкий і складав $r_s = 0,367$ ($p < 0,05$) (рис. 4.1.2).



Рис. 4.1.2. Кореляційний зв'язок рівня спастичності та результатів тесту 9-НРТ ($r_s = 0,367$; $p < 0,05$)

Таким чином, проведений аналіз результатів нейрофункціональних проб (25-FW, 9-НРТ) у пацієнтів зі спастичністю було виявлено середній кореляційний зв'язок. Виявлено достовірний вплив спастичності на швидкість виконання нейрофункціональних проб. Зі зростанням спастичності швидкість виконання проб достовірно знижувалася.

Пацієнти, що витрачали найбільше часу для виконання Т25-FW оцінки функції нижніх кінцівок (31-67 с) мали найбільший середній і сумарний бал спастичності відповідно $5,29 \pm 0,15$ і $13,39 \pm 0,76$ бала. Швидкість виконання нейрофункціонального тесту Т25-FW достовірно зменшувалася за критерієм Краскела–Уолліса в групах швидкості виконання тесту 6-15 с зі зростанням сумарної спастичності від $9,08 \pm 0,93$ до $13,39 \pm 0,76$ в групі виконання тесту 31 - 67 с ($p=0,0011$). Для середньої спастичності виявляли тенденцію до зменшення швидкості виконання виконання тесту, але статистично не достовірну ($p = 0,4019$). За результатами проведених досліджень кореляційний зв'язок між рівнем сумарної

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

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

4.2. Взаємозв'язок нейропсихологічного дослідження (VAS, MFIS, EQ-5D) та рівня спастичності

Проведено оцінку рівня фізичного болю, який виникає у хворих зі спастичністю, за шкалою VAS залежно від рівня середнього та середнього сумарного бала спастичності. Обстежено 100 пацієнтів. Середнє значення болю за шкалою у всіх пацієнтів становило $2,23 \pm 0,24$ бала. Різниця показників болю у трьох групах була достовірно різною за критерієм Краскела–Уолліса ($p < 0,00001$). Виявлено, що 36 пацієнтів із всіх хворих не відчували фізичного болю (0 балів за шкалою VAS). Показники спастичності мали тенденцію до зростання по мірі зростання болю, але були статистично недостовірними ($p = 0,235$; $p = 0,2876$) (Табл. 4.2.1).

Таблиця 4.2.1

Рівень спастичності у групах хворих різного рівня болю за опитувальником VAS

VAS, бали, кількість хворих (%)	1 група, 0, бали N=36 (36%)	2 група, 0,3-3,8 бала N=36 (36%)	3 група, 4,2-10,0 бали N=28 (28%)	p
Середній сумарний бал спастичності	10,96 ± 0,86	11,76 ± 0,67	13,72 ± 1,61	0,235
Середній бал спастичності	1,32 ± 0,09	1,47 ± 0,11	1,57 ± 0,20	0,2876

p – оцінка достовірності за критерієм Краскела–Уолліса

Проведено аналіз корелятивних зв'язків між рівнем спастичності та результатами тесту VAS. За результатами проведених досліджень кореляційний зв'язок між рівнем сумарної спастичності та тестом VAS був дуже слабким і складав $r_s = 0,192$ ($p < 0,05$), між рівнем середньої спастичності і VAS теж був прямим слабким ($r_s = 0,139$ ($p < 0,05$)) (Табл. 4.2.2).

Було оцінено взаємозв'язок рівня втоми за шкалою MFIS у хворих з різним рівнем сумарної та середньої спастичності. Анкету заповнили 92 пацієнти. Середній бал при оцінці був $2,26 \pm 0,09$.

Таблиця 4.2.2

Рівень спастичності у хворих різного рівня втоми за опитувальником MFIS

MFIS, бали кількість хворих, %	1 група, 0,4–1,47 бала N=18 (34%)	2 група, 1,52–2,9 бала N=53 (51%)	3 група, 3,0–3,7 бала N=21 (15%)	p
Середній сумарний бал спастичності	8,29±1,35	11,99±0,67	15,92±0,65	0,0011
Середній бал спастичності	1,25±0,14	1,54±0,1	1,66±0,16	0,0269

p – оцінка достовірності за критерієм Краскела–Уолліса

Хворих було розподілено на три статистично достовірні групи різного рівня втоми: 1 група – 0,4-1,47 бала (34%), 2 група – 1,52-2,9 бала (51%), 3 група – 3,0-3,7

бала (15%). Показники MFIS тесту були достовірно різними ($p > 0,0001$) за критерієм Краскела–Уолліса (табл. 4.2.2).

Хворі, що мали найнижчий рівень втоми (0,4–1,47 бала) мали найменший рівень середньої і сумарної спастичності – $1,25 \pm 0,14$ ($p = 0,0269$) та $8,29 \pm 1,35$ ($p = 0,0011$) бала відповідно. Пацієнти з найвищим рівнем втоми (3,0 і 3,7 бала) мали найбільший рівень середньої та сумарної спастичності – $1,66 \pm 0,16$ та $15,92 \pm 0,65$ бала відповідно. У хворих із помірним рівнем втоми (1,52–2,9 бала) показники середньої та сумарної спастичності займали проміжне значення ($1,54 \pm 0,1$ та $11,99 \pm 0,67$ бала).

Проведено аналіз корелятивного зв'язку між рівнем спастичності та результатами опитувальника MFIS. За результатами проведених досліджень кореляційний зв'язок між рівнем сумарної спастичності та рівнем втоми був прямим середнім і складав $r_s = 0,555$ ($p < 0,05$) (рис. 4.2.1).

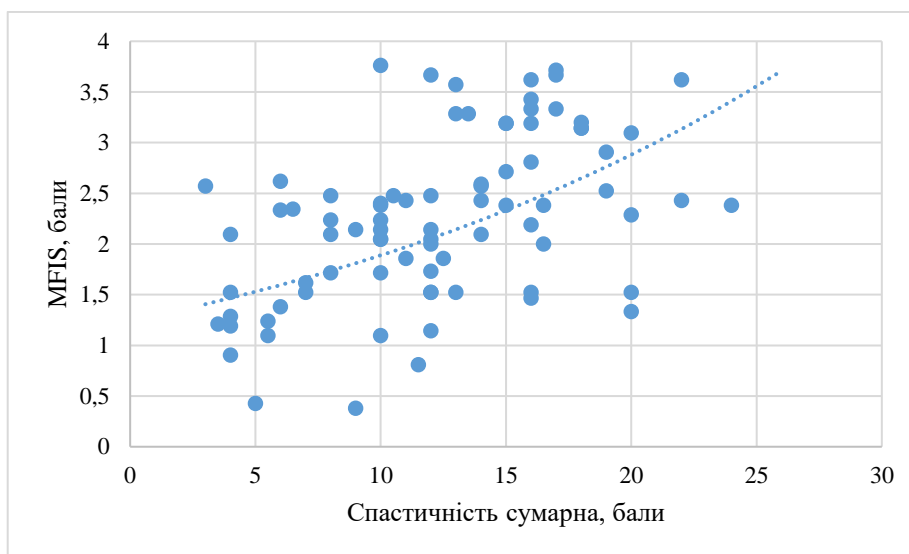


Рис. 4.2.1. Кореляційний зв'язок рівня сумарної спастичності та результатами опитувальника MFIS ($r_s = 0,555$, $p < 0,05$)

Кореляційний зв'язок середнього бала спастичності та рівня втоми був прямим слабким $r_s = 0,232$ ($p < 0,05$).

Проведено оцінку якості життя за двома описовими системами шкали EQ-5D (опитувальника та шкалою оцінки свого здоров'я пацієнтом) у хворих зі

спастичністю. Середня і сумарна спастичність була оцінена у трьох групах різного рівня оцінки якості життя: 1 група від 1 до 1,9 балів – 37% пацієнтів, 2 група від 2,0 до 2,9 бала – 39% пацієнтів, 3 група від 3,0 до 3,8 бала – 24% пацієнтів (табл. 4.2.3).

Середні значення середнього та середнього сумарного бала спастичності мали статистично достовірні відмінності у хворих різного ступеня якості життя за бальною шкалою опитувальника EQ-5D. Середній бал спастичності збільшувався у пацієнтів при погіршенні якості життя: $1,53 \pm 0,13$ бала для пацієнтів з 1,0–1,9 бала за опитувальником EuroQol, $1,68 \pm 0,10$ бала для пацієнтів з якістю життя опитувальником з 2,0–2,9 бала, $2,11 \pm 0,06$ бала для пацієнтів 3 групи з 3,0–3,8 бала. Різниця показників була статистично вірогідною ($p < 0,05$) (табл. 4.2.3).

Таблиця 4.2.3

Рівень спастичності у хворих різного рівня якості життя за опитувальником EuroQol

EuroQol, бали	1 група, 1,0–1,9 бала	2 група, 2,0–2,9 бала	3 група, 3,0–3,8 бала	p
Кількість хворих, %	37 (37%)	39 (39%)	24 (24%)	
Середній сумарний бал спастичності	$9,57 \pm 0,80$	$11,64 \pm 0,71$	$16,44 \pm 0,70$	$<0,00001$
Середній бал спастичності	$1,53 \pm 0,13$	$1,68 \pm 0,10$	$2,11 \pm 0,12$	0,0058

p – оцінка достовірності за критерієм Краскела–Уолліса

Якість життя за опитувальником EuroQol, % становила від 0 до 100. Пацієнти оцінювали своє здоров'я від 15 до 90%.

Середній сумарний бал спастичності в 1 групі з 15–30% за шкалою оцінки власного здоров'я був найвищим – $15,88 \pm 0,77$, найнижчим у хворих 3 групи з 60–90 % – $8,84 \pm 0,56$ і проміжне значення ($13,1 \pm 0,75$) – у групі з 31–59% (табл. 4.2.3). Різниця показників була статистично вірогідною ($p < 0,00001$).

Таблиця 4.2.3

Рівень спастичності у хворих різного рівня якості життя за опитувальником EuroQol, %

EuroQol, %	1 група, 15-30%	2 група, 31-59%	3 група, 60-90%	p
Кількість хворих, %	22 (22%)	41 (41%)	37 (37%)	
Середній сумарний бал спастичності	15,88±0,77	13,01±0,75	8,84±0,56	<0,00001
Середній бал спастичності	1,96±0,12	1,76±0,10	1,51±0,13	0,0164

p – оцінка достовірності за критерієм Краскела–Уолліса

Подібна тенденція із зменшення середнього бала спастичності спостерігалась по мірі зростання % у шкалі власного здоров'я опитувальника EQ-5D ($p = 0,164$). Середній бал спастичності в 1 групі з 15-30% за шкалою оцінки власного здоров'я був найвищим – $1,96 \pm 0,12$, найнижчим у хворих 3 групи з 60-90% – $1,51 \pm 0,13$ і проміжне значення $1,76 \pm 0,10$ – у групі з 31-59% (табл. 4.2.3).

Корелятивний зв'язок рівня середньої спастичності та опитувальника за шкалою EuroQol був прямим середнім ($r_s = 0,530$; $p < 0,05$) (рис. 4.2.2).



Рис. 4.2.2. Корелятивний зв'язок рівня сумарної спастичності та опитувальника за шкалою EuroQol ($r_s = 0,530$; $p < 0,05$)

Корелятивний зв'язок рівня середньої спастичності та опитувальника за шкалою EuroQol був прямим слабким ($r_s = 0,299$; $p < 0,05$).

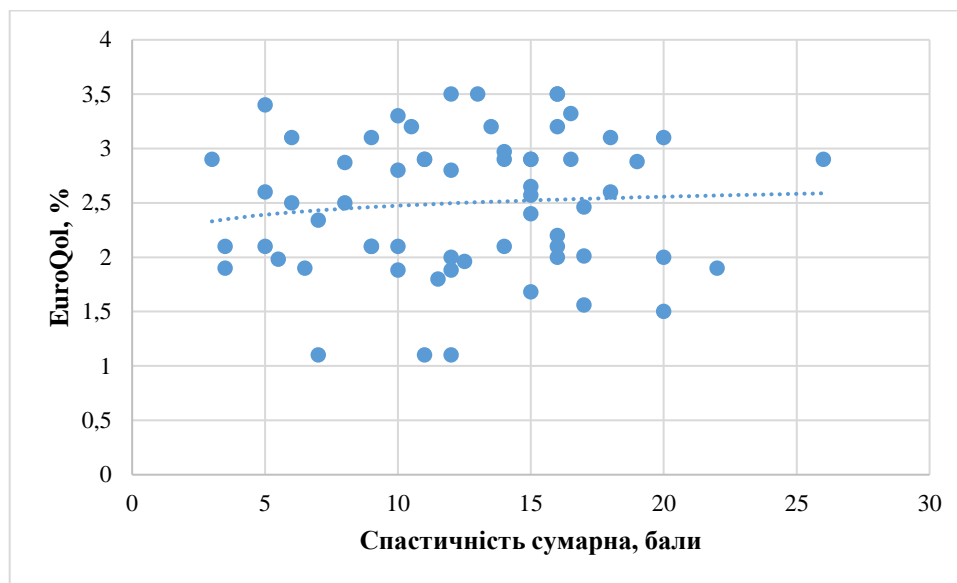


Рис. 4.2.3. Корелятивний зв'язок рівня сумарної спастичності та опитувальника за шкалою EuroQol, % ($r_s = -0,583$; $p < 0,05$)

При аналізі взаємозв'язків результатів нейропсихологічного дослідження з рівнем спастичності були виявлено середні кореляційні зв'язки з рівнем сумарної спастичності для опитувальника MFIS та 2 шкал опитувальника EuroQol ($r_s = 0,555$, $0,53$ та $0,583$ відповідно) (рис. 4.2.3). Для опитувальника болю VAS кореляційний зв'язок був прямим слабким, але статистично достовірним ($r_s = 0,192$).

Таким чином, аналіз взаємозв'язків нейропсихологічного дослідження (VAS, MFIS, EuroQol) з рівнем спастичності виявив середні кореляційні зв'язки з рівнем сумарної спастичності для опитувальників MFIS та EuroQol та слабкі кореляційні зв'язки з рівнем середньої спастичності. Для опитувальника болю VAS кореляційний зв'язок у обох випадках була прямим слабким, але статистично достовірним.

З метою узагальнення отриманих результатів проведено множинний кореляційно-регресійний аналіз із оцінкою коефіцієнта детермінації (табл. 4.2.4). Проведено оцінку ролі різних факторів на рівень сумарної спастичності за

результатами множинного кореляційно-регресійного аналізу та визначено коефіцієнт регресії.

Таблиця 4.2.4

Оцінка впливу ролі факторів на рівень сумарної спастичності за результатами множинного кореляційно-регресійного аналізу

Номер	Фактори впливу	Коефіцієнт детермінації	
		R ²	D (%)
1	EDSS	0,421	42,1%
2	Пірамідна FS	0,507	50,7%
3	Тазова FS	0,444	44,4%
4	T25-FW	0,206	20,6%
5	9-HPT	0,167	16,7%
6	VAS	0,019	1,9%
7	EuroQol	0,281	28,1%
8	MFIS	0,308	30,8%

Проведений кореляційно-регресійний аналіз підтвердив, що найбільший взаємозв'язок із сумарним балом спастичності мають такі фактори – рівень загального EDSS (коефіцієнт детермінації D = 42,1%), пірамідні порушення (D = 50,7%) і порушення функції тазових органів (D = 44,4%).

На рис. 4.2.4 графічно зображено результати множинного кореляційно-регресійного аналізу з визначенням взаємозв'язку шкал VAS, MFIS, функціональних тестів VAS, MFIS та рівня сумарного бала спастичності.

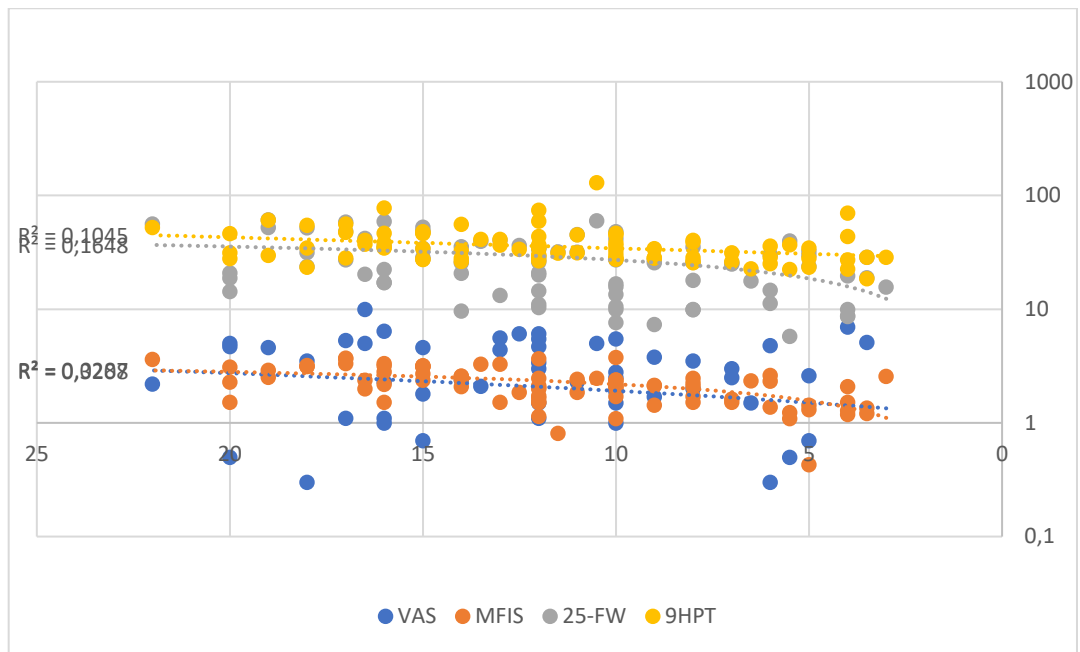


Рис. 4.2.4. Кореляційно-регресійний аналіз взаємозв'язку показників шкал VAS, MFIS, тестів T25-FW і 9-НРТ та сумарної спастичності

На рис. 4.2.5 графічно зображено результати множинного кореляційно-регресійного аналізу з визначенням взаємозв'язку шкал T25-FW і 9-НРТ та шкал VAS і MFIS. Вони мають подібну залежність.

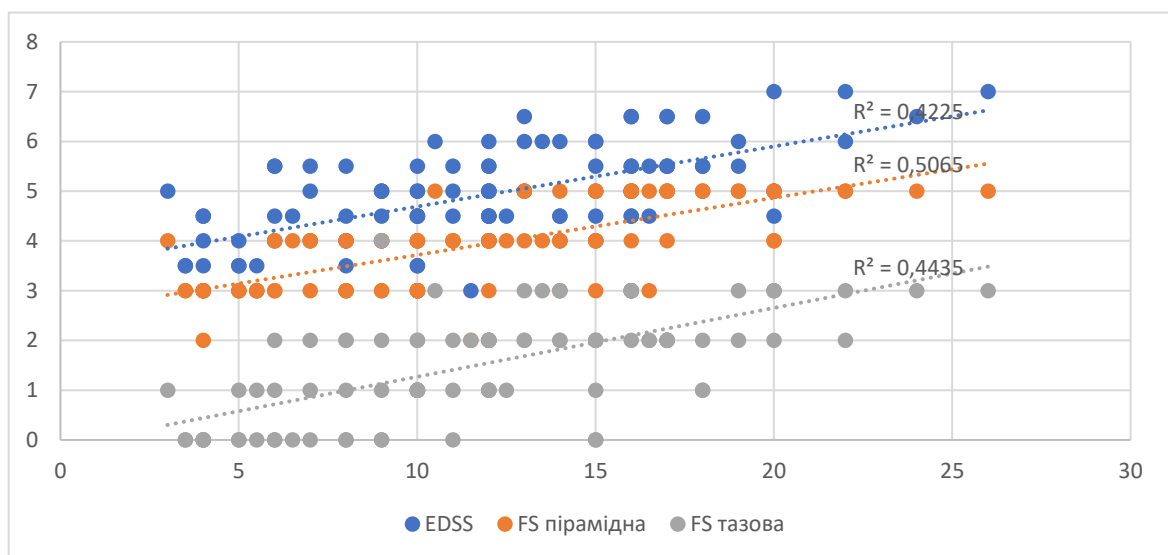


Рис 4.2.5. Кореляційно-регресійний аналіз показників шкали EDSS, пірамідної, тазової FS та сумарної спастичності

Таким чином, результати дослідження показали, що рівень сумарної спастичності у хворих з РС взаємозв'язаний з рівнем інвалідизації і статистично достовірно збільшується у хворих вираженого ступеня інвалідизації та має прямий середній корелятивний зв'язок зі ступенем EDSS. Серед функціональних систем, з якими найбільше пов'язана спастичність, пірамідна та тазова демонстрували найсильніші кореляції – $r_s = 0,712$; $p < 0,05$ та $0,666$; $p < 0,05$ відповідно. Середня спастичність була найбільшою у розгиначах коліна для хворих з РРРС – $2,49 \pm 0,19$ бала, а найменшою – у хворих з РРРС для згиначів стопи – $1,08 \pm 0,06$.

Зі зростанням спастичності знижується якість життя та підвищується рівень втоми. Було виявлено середні кореляційні зв'язки з рівнем сумарної спастичності зі шкалами MFIS та 2 шкалами EuroQol ($r_s = 0,555$, $r_s = 0,53$ та $0,583$ відповідно). Зі зростанням спастичності відчуття болю пацієнтами зростає. Для опитувальника болю VAS кореляційний зв'язок був прямим слабким, але статистично достовірним ($r_s = 0,192$ ($p < 0,05$)).

Проведено оцінку впливу різних факторів на рівень сумарної спастичності за результатами множинного кореляційно-регресійного аналізу та визначено коефіцієнт регресії. Виявлено, що найбільший вплив на рівень сумарного бала спастичності мали такі фактори – EDSS (коефіцієнт детермінації $D = 42,1\%$), пірамідна функціональна система (FS) ($D = 50,7\%$) і тазова функціональна FS ($D = 44,4\%$). Менший коефіцієнт детермінації мали тест 25-футової ходи ($D = 20,6\%$), тест з 9 отворами (9-NPT) ($D = 16,7\%$), шкали EuroQol ($D = 28,8\%$) та MFIS ($D = 30,8\%$). Найменший коефіцієнт детермінації мала шкала VAS ($D = 1,9\%$).

Результати власних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Домрес Н. В., Соколова Л. І. (2019) Особливості клінічних проявів спастичності у хворих на розсіяний склероз залежно від типу перебігу, тривалості та ступеню тяжкості захворювання. *Український неврологічний журнал*, 4, 55-59.

<https://doi.org/10.30978/UNJ2019-4-55>. (Особистий внесок: обґрунтовано проблему, зібрано клінічний матеріал, проведено статистичний аналіз, проаналізовано прояви спастичності у хворих на розсіяний склероз залежно від клінічних характеристик, узагальнено отримані результати).

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

РОЗДІЛ 5

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН М'ЯЗОВИХ ВОЛОКОН У ХВОРИХ ЗІ СПАСТИЧНІСТЮ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ЕЛЕКТРОНЕЙРОМІОГРАФІЇ

5.1. Електронеуроміографічне дослідження в групах різного рівня спастичності

Електроміографія за стимуляційною неінвазивною методикою була проведена на апараті Nihon Kohden 51 хворому на РС із ознаками спастичності, які проходили лікування у Київському міському центрі розсіяного склерозу. Вік хворих складав від 24 до 71 років, середній вік $43,8 \pm 1,6$. Серед пацієнтів було 26 жінок і 25 чоловіків. Серед пацієнтів було 15 хворих з ВПРС, 5 хворих з ППРС і 31 хворий з РПРС (табл. 5.1.1). Тривалість захворювання складала від 1 до 33 років, у середньому $13,22 \pm 0,84$. За тривалістю захворювання пацієнти були розподілені таким чином: від 1 до 9 років – 18 пацієнтів, від 10 до 20 років – 24 пацієнти, від 21 до 33 років – 9 пацієнтів (табл. 5.1.1).

Рівень спастичності у хворих за шкалою Ешворта становив від 0,4 до 3,0 балів. Середній бал спастичності складав $1,68 \pm 0,06$ бала. Сумарний бал спастичності у пацієнтів складав від 4 до 24 балів. У залежності від сумарного бала спастичності пацієнти розподілялися на дві групи з сумарним балом 4–12 балів та 13–24 бала. Пацієнтів з сумарним балом 4–12 було 28, з сумарним балом 13–24 – 23 пацієнти. Також пацієнтів було розподілено на 3 групи залежно від рівня середньої спастичності за шкалою Ешворта. Першу групу склали пацієнти з легким рівнем середньої спастичності (0,4–1,0 бала) – 18 хворих, другу – з середнім рівнем спастичності (1,5–2,0 бала) – 24 хворих, третю – з тяжким рівнем спастичності (2,1–3,0 бала) – 9 хворих.

Розподіл хворих за ступенем інвалідизації за шкалою EDSS, типом перебігу, тривалістю захворювання та рівнем спастичності

EDSS, бали N	Кількість хворих (N)								
	Тип перебігу			Тривалість захворювання			Спастичність, бали		
	ВПРС	РППС	ППРС	1–9	10–20	21–33	0,4–1	1,5–2	2,1–3
3,0–3,5 10 (20%)	0	9 (18%)	1 (2%)	8 (16%)	2 (3%)	0	4 (8%)	2 (4%)	0
4,0–5,0 27	5 (10%)	20 (40%)	2 (4%)	5 (10%)	14 (28%)	8 (16%)	10 (20%)	10 (24%)	4 (8%)
5,5–7,0 14	10 (20%)	2 (4%)	2 (4%)	5 (10%)	8 (16%)	1 (2%)	4 (8%)	12 (24%)	5 (10%)

Хоча у переважної більшості хворих не було спастичності верхніх кінцівок (лише у 8 хворих (16%) була виявлена спастичність верхніх кінцівок), електронейроміографічне дослідження верхньої кінцівки проводилися всім хворим для оцінки функціонального стану м'язових волокон. Пацієнти зі спастичністю верхніх кінцівок (n = 8) мали від 0 до 1+ балів за шкалою Ashworth (середній бал $0,86 \pm 0,12$).

У трьох групах різного середнього рівня спастичності проаналізували рівень EDSS (рис. 5.1.1). Групу низького рівня спастичності (0,4–1,4 бала) складали 4 пацієнти з рівнем EDSS 3,0–3,5 бала, 10 – з рівнем EDSS 4,0–5,0 балів, 4 – з рівнем EDSS 5,5–7,0 балів. Групу середнього рівня спастичності складали 2 пацієнти з рівнем EDSS 3,0–3,5 бала, 10 – з рівнем EDSS 4,0–5,0 балів, 12 – з рівнем EDSS 5,5–7,0 балів. Групу вираженої спастичності (2,0–3,0 бала) складали 5 пацієнтів з рівнем EDSS 4,0–5,0 балів, 4 – з рівнем EDSS 5,5–7,0 балів.

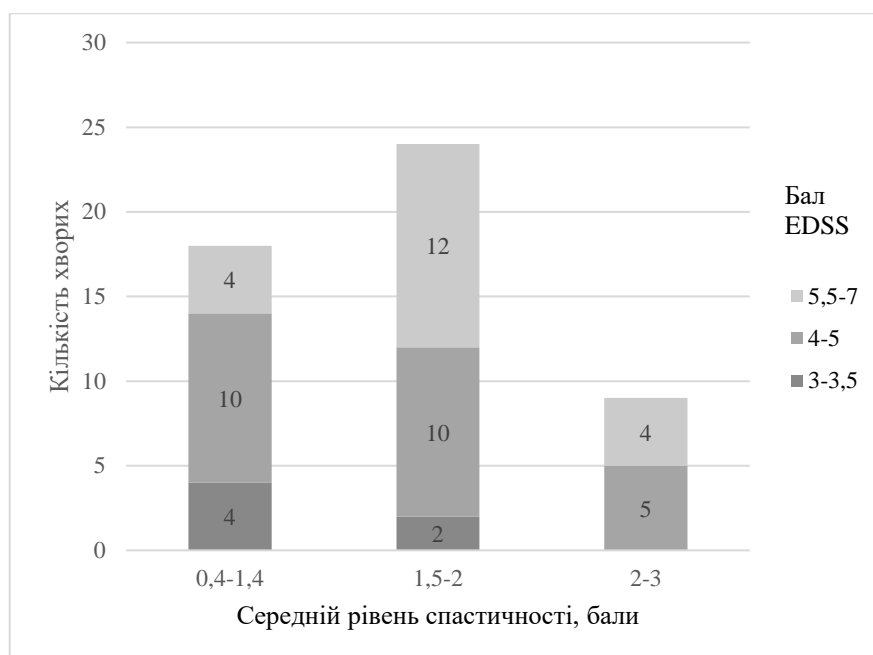


Рис. 5.1.1. Середня спастичність у пацієнтів з різним рівнем EDSS

Був оцінений функціональний стан (М-відповідь) м'язів верхньої кінцівки (рухові волокна *n. medianus*) у пацієнтів із РС залежно від наявності чи відсутності спастичності. Достовірно значимих відмінностей не виявлено. Спостерігалася тенденція до збільшення М-латентності при стимуляції зони кисті ($4,86 \pm 0,41$ мс) і ліктя ($11,03 \pm 0,37$ мс) у пацієнтів зі спастичністю, амплітуда М-відповіді була нижчою у пацієнтів зі спастичністю у всіх точках стимуляції – зап'ясток ($10,38 \pm 1,12$ мВ), лікоть ($11,03 \pm 0,37$ мВ), пахви ($12,01 \pm 0,53$ мВ).

Функціональний стан (М-відповідь) м'язів верхньої кінцівки (рухові волокна *n. medianus*) у пацієнтів із РС було також оцінено залежно від сумарного бала спастичності (перша група – 4-12 балів, друга група – 13-24 бала) (табл. 5.1.2). Реєстрація М-відповіді з м'язів є найбільш розповсюдженим електрофізіологічним дослідженням рухових волокон. М-відповідь – сумарний потенціал м'язових волокон, що реєструється з м'яза при стимуляції іннервуючого нерва одиничним стимулом. Зниження амплітуди М-відповіді при стимуляції дистальної точки відбувається при ураженні аксонів, при м'язових процесах (як первинних, так і вторинних). Спостерігалася достовірна різниця показників у наведених групах.

При стимуляції зони ліктя ($11,60 \pm 0,25$ мс; $p < 0,01$) та пахви ($12,99 \pm 0,25$ мс; $p < 0,05$) у пацієнтів з більшим сумарним балом спастичності наявне збільшення М-латентності, амплітуда М-відповіді була нижчою у пацієнтів з більшим сумарним балом спастичності у всіх точках стимуляції – зап'ястя ($9,85 \pm 0,58$ мВ; $p < 0,03$), ліктя ($4,27 \pm 0,42$ мВ; $p < 0,01$), пахви ($6,05 \pm 0,78$ мВ; $p < 0,01$). Слід зазначити, що зниження амплітуди М-відповіді у пацієнтів зі спастичністю означає зменшення кількості м'язових волокон, що беруть участь у генерації М-відповіді внаслідок порушення проведення по частині аксонів. Зниження амплітуди М-відповіді було зареєстровано при відсутності у пацієнтів клінічних проявів спастичності у верхніх кінцівках, при наявності спастичності у нижніх кінцівках. Отже, зниження амплітуди М-відповіді може бути раннім індикатором розвитку спастичності. Латентність – часова затримка від моменту стимуляції до виникнення М-відповіді при стимуляції нерва в дистальній точці. Відомо, що збільшення латентності характерно для демієлінізуючого ураження нерва.

Таблиця 5.1.2

Оцінка функції рухових волокон n. medianus у пацієнтів із РС залежно від сумарного бала спастичності

Показник	Сумарний бал	Точка стимуляції		
		Зап'ясток	Лікоть	Пахва
1	2	3	4	5
М-латентність, мс	4–12	$4,73 \pm 0,34$	$10,34 \pm 0,36$	$11,52 \pm 0,34$
	13–24	$4,77 \pm 0,26$	$11,60 \pm 0,25$	$12,99 \pm 0,55$
	p	>0,05	0,01	0,004
М-амплітуда, мВ	4–12	$11,19 \pm 0,57$	$6,43 \pm 0,64$	$12,89 \pm 3,49$
	13–24	$9,85 \pm 0,58$	$4,27 \pm 0,42$	$6,05 \pm 0,78$
	p	0,03	0,01	0,01
Інтервал, мс	4–12	$4,98 \pm 0,32$	$5,71 \pm 0,21$	$6,73 \pm 3,85$
	13–24	$5,14 \pm 0,24$	$6,53 \pm 0,16$	$1,45 \pm 0,17$
	p	>0,05	0,04	>0,05

Продовження табл. 5.1.2

1	2	3	4	5
Швидкість, м/с	4–12	–	53,43 ± 2,83	177,43 ± 23,09
	13–24	–	46,01 ± 1,08	158,57 ± 30,31
	p	–	0,05	>0,05

p – оцінка достовірності за критерієм Мана–Уїтні

M-латентність збільшувалася достовірно у двох точках стимуляції – лікоть і пахви (p<0,01).

Також оцінювали пізні електрофізіологічні феномени – F-хвилю та H-рефлекс в залежності наявності і відсутності спастичності (табл. 5.1.3).

Згідно із сучасними даними, F-хвиля являє собою рухову відповідь м'яза, яка виникає періодично при супрамаксимальній стимуляції та по своїй фізіологічній суті є м'язовою відповіддю на зворотній розряд, який виникає в результаті антидромного збудження мотонейрона. Таким чином, параметри F-хвилі можуть характеризувати зміни функціонального стану мотонейронів спинного мозку в залежності від ступеню спінального та супраспінального впливу. Виявили достовірні зміни латентності F-хвилі при стимуляції *n. medianus* залежно від наявності спастичності (p = 0,01).

Таблиця 5.1.3

Показники F-хвилі верхньої кінцівки (*n. medianus*) у пацієнтів із РС залежно від наявності спастичності у верхній кінцівці

Показник	Наявність (+) або відсутність (–) спастичності	F-хвиля <i>n. medianus</i>	p
1	2	3	4
Латентність, мс	+	2,17 ± 0,72	0,01
	–	4,60 ± 0,30	
Амплітуда, мВ	+	7,58 ± 1,74	>0,05
	–	8,17 ± 0,62	

Продовження табл. 5.1.3

1	2	3	4
F-частота, Гц	+	61,11 ± 4,84	>0,05
	–	49,00 ± 3,37	
F-лат. серед., мс	+	62,48 ± 31,51	0,04
	–	29,77 ± 0,59	
F-ампл. серед., мВ	+	632,78 ± 98,67	>0,05
	–	567,79 ± 71,10	

p – оцінка достовірності за показником Мана–Уїтні

За нашими даними латентність F-хвилі *n. medianus* зменшувалась у хворих з клінічними ознаками спастичності на верхніх кінцівках до $2,17 \pm 0,72$ мс ($p = 0,01$). У той час як F-латентність середня збільшувалася у хворих зі спастичністю до $62,48 \pm 31,51$ мс ($p = 0,04$). Достовірних змін F-амплітуди не було зареєстровано.

Було оцінено M-відповідь м'язів нижньої кінцівки (рухові волокна *n. tibialis*) у пацієнтів із РС залежно від сумарного бала спастичності, а також у групах з різним середнім рівнем спастичності.

Зареєстровано достовірне зменшення амплітуди M-відповіді в точці стимуляції щиколотки в групі пацієнтів з більшим сумарним балом спастичності з $13,73 \pm 1,21$ мВ (4–12 балів) до $8,68 \pm 1,06$ (13–24 бала) ($p = 0,003$) та коліна з $25,21 \pm 14,49$ (4–12 балів) до $3,17 \pm 0,80$ (13–24 бала) ($p = 0,03$). Відмінності показника латентності виявилися статистично недостовірними (табл. 5.1.4). Тобто M-амплітуда є найбільшим чутливим показником субклінічних проявів спастичності.

Таблиця 5.1.4

Оцінка функції рухових волокон n. tibialis у пацієнтів із РС залежно від сумарного бала спастичності

Показник	Точка стимуляції	Сумарний бал спастичності		
		4–12	13–24	p
М-латентність мс	Щиколотка	7,29 ± 0,27	7,24 ± 0,33	>0,05
	Коліно	16,75 ± 0,47	17,21 ± 0,63	>0,05
М-амплітуда, мВ	Щиколотка	13,73 ± 1,21	8,68 ± 1,06	0,003
	Коліно	25,21 ± 14,49	3,17 ± 0,80	0,03
Інтервал	Щиколотка	7,29 ± 0,26	7,56 ± 0,28	>0,05
	Коліно	11,44 ± 1,34	10,08 ± 0,41	>0,05
Швидкість, м/с	Щиколотка	–	–	>0,05
	Коліно	50,49 ± 2,60	46,30 ± 3,36	0,05

p – оцінка достовірності за показником Мана–Уїтні

У той же час при дослідженні латентності рухових волокон n. tibialis у трьох групах пацієнтів з різним середнім рівнем спастичності виявили достовірну різницю даного показника у групах пацієнтів і його зменшення в точці щиколотки з $7,78 \pm 0,34$ до $6,95 \pm 0,47$ ($p = 0,018$), що не є характерним для демієлінізуючого ураження нервових волокон (табл. 5.1.5).

Таблиця 5.1.5

Оцінка функції рухових волокон n. tibialis у пацієнтів із РС залежно від рівня спастичності

Показник	Точка стимуляції	Рівень спастичності			p
		0,4–1	1,5–2	2,1–3	
1	2	3	4	5	6
Латентність, мс	Щиколотка	7,78 ± 0,34	7,05 ± 0,32	6,95 ± 0,47	0,018
	Коліно	17,74 ± 0,64	16,10 ± 0,55	17,69 ± 0,44	>0,05

1	2	3	4	5	6
Амплітуда мВ	Щиколотка	15,12 ± 1,67	10,13 ± 1,11	5,90 ± 1,20	0,01
	Коліно	20,64 ± 16,30	16,11 ± 12,70	4,63 ± 1,31	>0,05
Інтервал	Щиколотка	7,81 ± 0,34	7,21 ± 0,29	7,30 ± 0,39	>0,05
	Коліно	11,58 ± 1,51	10,48 ± 1,19	10,44 ± 0,57	>0,05
Швидкість м/с	Щиколотка	–	–	–	–
	Коліно	48,26 ± 3,92	50,25 ± 2,89	44,36 ± 2,17	>0,05

p – оцінка достовірності за критерієм Краскела–Уолліса

Зі зростанням спастичності амплітуда М-відповіді знижувалася на щиколотці пропорційно величині спастичності з 15,12 ± 1,67 (група 0,4–1 бал) до 5,90 ± 1,20 (група 2,1–3 бала) (p = 0,01). Тобто у пацієнтів з вираженою спастичністю показник амплітуди М-відповіді був найнижчим.

При оцінці пізнього електрофізіологічного феномена (F-хвиля) при стимуляції м'язів нижньої кінцівки (n. tibialis) виявлено, що F-латентність середня достовірно збільшувалася (p = 0,007) при зростанні рівня спастичності у пацієнтів (табл. 5.1.6). Так, у групі пацієнтів з найнижчим рівнем спастичності (0,4–1 бал) F-латентність середня мала значення 52,93 ± 1,15 мс, а в групі з найвищим рівнем спастичності (2,3–3 бала) – 58,48 ± 0,91 мс. F-амплітуда середня залежно від рівня спастичності відповідно зменшувалася з 621,27 ± 118,62 мВ до 476,12 ± 119,67 мВ (p = 0,008).

Таблиця 5.1.6

Показники F-хвилі n. tibialis у пацієнтів із РС залежно від рівня середньої спастичності

Показник	Рівень середньої спастичності			p
	0,4–1	1,5–2	2,1–3	
1	2	3	4	5
М-латентність, мс	4,4 ± 0,52	5,19 ± 0,36	6,18 ± 0,83	>0,05

Продовження табл. 5.1.6

1	2	3	4	5
М-амплітуда, мВ	3,92 ± 0,81	6,78 ± 1,09	8,56 ± 0,95	0,008
F-частота, Гц	78,85 ± 4,72	65,53 ± 4,80	74,62 ± 8,82	>0,05
F-лат. середня, мс	52,93 ± 1,15	53,38 ± 1,14	58,48 ± 0,91	0,007
F-ампл. середня, мВ	621,27 ± 118,62	487,97 ± 79,44	476,12 ± 119,67	< 0,05

p – оцінка достовірності за критерієм Краскела–Уолліса

Досліджували Н-рефлекс, який пов'язаний з низхідним гальмівним впливом головного мозку на спинний. Спостерігалася тенденція до зниження М-латентності, тенденція до збільшення показника максимум Н зі зростанням спастичності. Але різниця показників у групах хворих була недостовірною (табл. 5.1.7).

Таблиця 5.1.7

Оцінка Н-рефлексу у пацієнтів із РС залежно від рівня середньої спастичності нижніх кінцівок

Показник	0,4–1	1,5–2	2,1–3	p
М-латентність, мс	9,93 ± 2,87	8,28 ± 1,12	5,93 ± 0,16	>0,05
Максимум М	3,09 ± 1,49	3,02 ± 0,67	2,68 ± 1,01	>0,05
Максимум Н	0,63 ± 0,40	1,27 ± 0,63	2,5 ± 0,11	>0,05
Співвідношення М/Н	–	147,26 ± 73,63	44,3 ± 9,21	>0,05
Н-латентність, мВ	31 ± 2,23	38,2 ± 10,4	29,77 ± 1,93	>0,05

p – оцінка достовірності за критерієм Краскела–Уолліса

Таким чином, у пацієнтів на РС різного рівня спастичності було виявлено достовірне зниження амплітуди М-відповіді при дослідженні як верхніх, так і нижніх кінцівок, що означає зменшення м'язових волокон, що беруть участь у генерації М-відповіді внаслідок порушення проведення по частині аксонів. Даний

показник є найбільш чутливим індикатором ранніх проявів спастичності. Його зміни реєструвалися у пацієнтів з мінімальними клінічними проявами спастичності. В той час як показники пізніх електрофізіологічних феноменів (F-хвиля), насамперед F-амплітуда середня, змінювалися у хворих зі спастичністю лише на нижніх кінцівках. Показники M-латентності достовірно збільшувалися у хворих зі спастичністю на верхніх кінцівках у двох точках стимуляції. Показники M-латентності на нижніх кінцівках достовірно знижувалися, що не є характерним для демієлінуючого ураження нерва і потребує подальшого вивчення. Залежно від наявності спастичності на верхніх кінцівках достовірно зростала F-латентність середня на верхніх кінцівках (F-хвиля). В той же час реєстрували достовірне зменшення M-латентності (F-хвиля) на верхніх кінцівках та латентності M-відповіді на нижніх кінцівках, що вказує на чутливість даного показника ще від інших факторів.

5.2. Прогностична оцінка розвитку спастичності м'язів у хворих на РС за показниками електронейроміографії

Раннє виявлення ознак спастичності, яка є одним з основних інвалідизуючих факторів при РС, є важливим і має практичне значення, тому що раннє діагностування спастичності, визначення її індикаторів та виявлення всіх факторів, що впливають на ранній розвиток є актуальним і дозволить своєчасно призначати симптоматичне лікування і сповільнити інвалідизацію.

За результатами попереднього дослідження було визначено порогові рівні показників M-амплітуди на верхніх кінцівках (середні значення при розвитку сумарної спастичності 13-24 бали) та їх прогностичне значення на розвиток сумарної спастичності > 12 балів. Відповідно визначали вплив зниження показника M-амплітуди на зап'ястку < 9,8 мВ, на лікті < 4,3 мВ, у пахвинній ділянці < 6,0 мВ (табл. 5.2.1).

Ризик розвитку сумарної спастичності > 12,0 балів у хворих на РС у залежності від М-амплітуди на верхніх кінцівках

Показник	Кількість досліджень (n)	Досягнення сумарного бала >12,0 балів (n, %)	Відношення шансів OR (95% ДІ)	p
М-амплітуда (зап'ясток)	<9,8 мВ (n = 39)	26 (66,7%)	4,3 (1,8–10,1)	0,001
	≥9,8 мВ (n = 63)	20 (31,7%)		
М-амплітуда (лікоть)	<4,3 мВ (n = 56)	25 (58,1%)	2,5 (1,1–5,6)	0,024
	≥4,3 мВ (n = 22)	21 (35,6%)		
М-амплітуда (пахви)	< 6,0 мВ (n = 39)	26 (66,7%)	4,3 (1,8–10,1)	0,001
	≥6,05 мВ (n = 54)	20 (31,7%)		

Зниження рівня М-амплітуди на зап'ястку менш ніж 9,8 мВ підвищувало ризик відношення шансів розвитку високого рівня спастичності > 12 балів (OR (95% ДІ) = 4,30 (1,84–10,07)), (p = 0,001) (рис. 5.2.1). Зниження рівня М-амплітуди у пахвах менш ніж 6,5 мВ теж достовірно підвищувало ризик відношення шансів розвитку спастичності > 12 балів (OR (95% ДІ) = 4,02 (1,60–10,09)), (p = 0,001). Зниження М-амплітуди на лікті менш ніж 4,3 мВ підвищувало ризик відношення шансів розвитку високого рівня спастичності > 12 балів (OR (95% ДІ) = 2,5 (1,1–5,6), (p = 0,024).

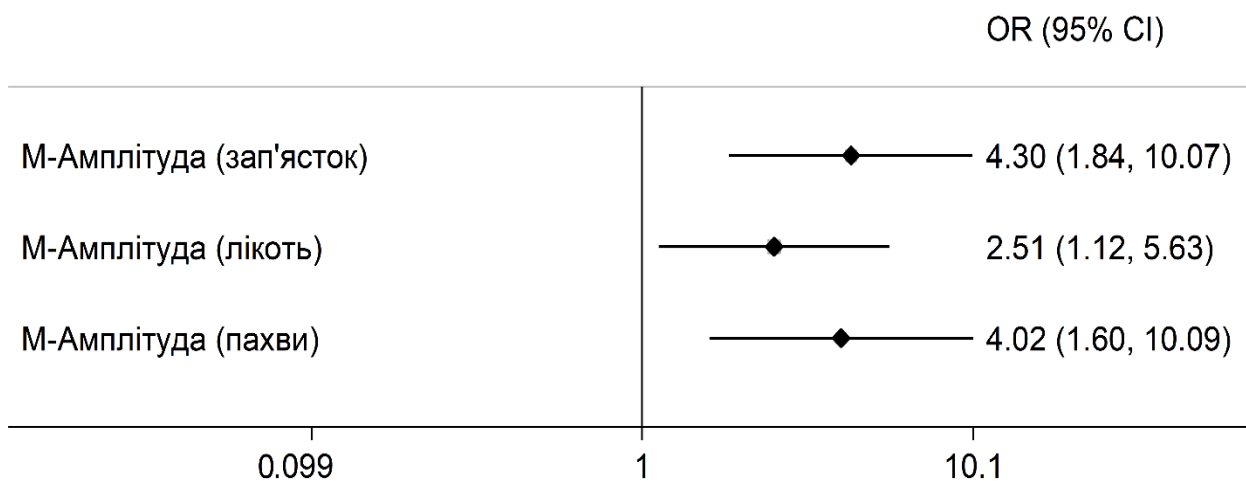


Рис. 5.2.1. Прогностична оцінка ризику розвитку вираженої спастичності (> 12 балів) при зменшенні показників М-амплітуди на верхніх кінцівках

Визначали ймовірність розвитку сумарного бала спастичності > 12 балів на ногах залежно від показників М-латентності на руках (табл. 5.2.2). Показник М-латентності М-відповіді збільшувався по мірі зростання спастичності. Визначали вплив підвищення показника М-латентності на ризик досягнення сумарної спастичності > 12 балів. Частота досягнення рівня сумарної спастичності > 12 балів серед 51 пацієнта, яким проведено електроміографічне дослідження, з показниками М-латентності на лікті > 10,0 мс була 66,7% (n = 35). У пацієнтів, у яких значення М-латентності були \leq 10,0 мс, частота розвитку вираженої спастичності була 23,8%. Частота досягнення рівня сумарної спастичності > 12 балів при збільшенні М-латентності у пахвах > 11,5 мс була 60,4% (n = 29). У пацієнтів, у яких значення М-латентності були \leq 11,5 мс, частота розвитку вираженої спастичності була 25,0% (n = 9). На зап'ястку зміни були статистично не достовірними (p = 0,095).

Таблиця 5.2.2

Ризик розвитку сумарної спастичності > 12,0 балів у хворих на РС у залежності від М-латентності на верхніх кінцівках

Показник	Кількість досліджень (n)	Досягнення сумарного бала >12,0 балів (n, %)	Відношення шансів OR (95% ДІ)	p
М-латентність (зап'ясток)	> 4,5 мс (n = 39)	22 (56,4%)	2,0 (0,9–4,5)	0,095
	≤ 4,5 мс (n = 61)	24 (39,3%)		
М-латентність (лікоть)	>10,0 мс (n = 69)	35 (50,7%)	3,3 (1,1–10,0)	0,030
	≤ 10,35 мс (n = 21)	5 (23,8%)		
М-латентність (пахви)	> 11,5(12,99) мс (n=39)	29 (60,4%)	4,6 (1,8–11,8)	0,001
	≤ <u>11,52</u> мс (n = 36)	9 (25,0%)		

Збільшення М-латентності на лікті більш ніж 10,0 мВ достовірно підвищувало ризик відношення шансів розвитку спастичності > 12 балів (OR (95% ДІ) = 3,3 (1,1–10,0)) (p = 0,030) (рис. 5.2.2). Збільшення М-латентності у пахвинній ділянці більш ніж на 11,5 мВ достовірно підвищувало ризик відношення шансів розвитку спастичності > 12 балів (OR (95% ДІ) = 4,6 (1,8–11,8)) (p = 0,001).

Збільшення М-латентності на зап'ястку більш ніж 4,5 мВ не мало достовірного впливу на ризик відношення шансів розвитку спастичності > 12 балів (OR (95% ДІ) = 2,0 (0,9–4,5)), (p = 0,095).

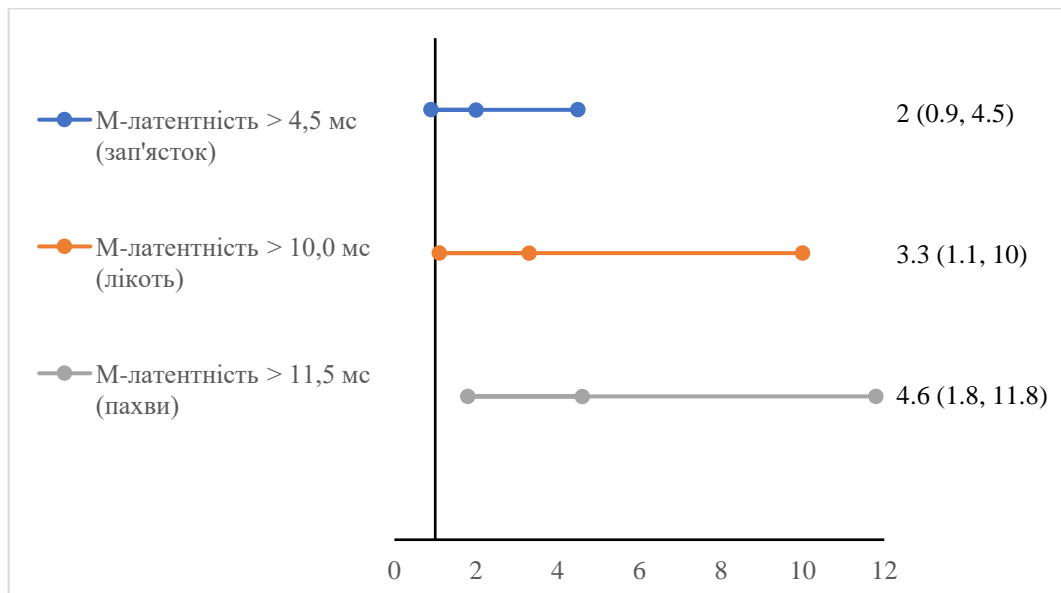


Рис. 5.2.2. Прогностична оцінка ризику розвитку вираженої спастичності (> 12 балів) при збільшенні показників М-латентності

Оцінили ймовірність розвитку спастичності на руках від показників латентності F-хвилі (табл. 5.2.3). Частота досягнення рівня сумарної спастичності > 12 балів серед 51 пацієнта, яким проведено елекроміографічне дослідження, з показниками М-латентності на ліктію >10,0 мс була 66,7% (n = 35). У пацієнтів, у яких значення М-латентності були \leq 10,0 мс, частота розвитку вираженої спастичності була 23,8%. Частота досягнення рівня сумарної спастичності > 12 балів при збільшенні М-латентності у пахвах > 11,5 мс була 60,4% (n = 29).

Таблиця 5.2.3

Ризик розвитку спастичності на руках у хворих на РС у залежності від показників F-хвилі (n. medianus)

Показник	Кількість досліджень (n)	Досягнення сумарного бала >12,0 балів (n, %)	Відношення шансів OR (95% ДІ)	P
1	2	3	4	5
F-латентність середня	>30,0 мс (n = 23)	16 (69,6%)	11,4 (2,5–52,5)	0,001
	\leq 30,0 мс (n = 18)	3 (16,7%)		

1	2	3	4	5
М-латентність (F-хвиля)	< 3,5 мс (n = 12)	7 (58,3%)	8,9 (1,7–47,3)	0,006
	$\geq 3,5$ мс (n = 22)	3 (13,6%)		
М-амплітуда (F-хвиля)	< 7,5 мс (n = 38)	4 (10,5%)	0,8 (0,2–3,6)	0,796
	$\geq 7,5$ (n = 32)	4 (12,5%)		

Збільшення рівня F-латентності середньої на руках більш ніж до 30,0 мс підвищувало ризик відношення шансів розвитку спастичності верхніх кінцівок OR = 11,4 (95% ДІ від 2,5 до 52,5), ($p = 0,001$) (рис. 5.2.3). Для М-латентності (F-хвиля) спостерігалася зворотня тенденція – зменшення до рівня < 3,5 мс, що підвищувало ризик відношення шансів розвитку спастичності верхніх кінцівок OR = 8,9 (95% ДІ від 1,7 до 47,3), ($p = 0,006$). Зменшення М-амплітуди (F-хвиля) не мало достовірного впливу на ризик відношення шансів розвитку спастичності верхніх кінцівок OR = 0,8 (95% ДІ від 0,2 до 3,6), ($p = 0,796$).

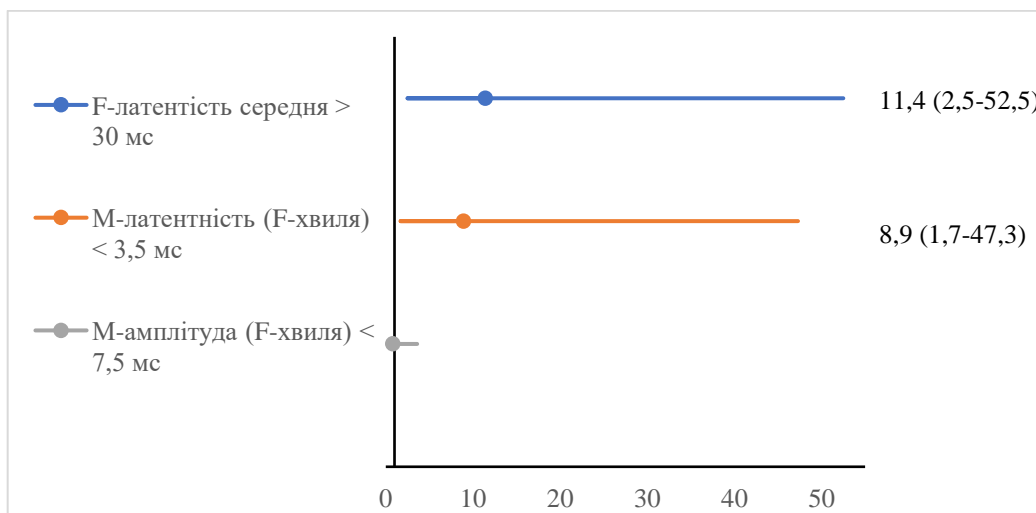


Рис.5.2.3. Прогностична оцінка ризику розвитку спастичності на руках залежно від показників F-хвилі на верхніх кінцівках

Визначали ймовірність розвитку сумарного бала спастичності > 12 балів на ногах залежно від показників М-відповіді (М-амплітуди і М-латентності) на нижніх кінцівках (табл. 5.2.4). Частота досягнення рівня сумарної спастичності > 12 балів при показниках М-амплітуди на коліні < 3,1 мс була 51,1% (n = 45). У пацієнтів, у яких значення М-амплітуди були $\geq 3,1$ мс, частота розвитку вираженої спастичності була 23,8%. При зменшенні М-амплітуди на щиколотці < 10,0 мВ частота досягнення рівня сумарної спастичності > 12 балів була 61% (n = 41). У пацієнтів, у яких значення М-амплітуди були $\geq 10,0$ мс, частота розвитку вираженої спастичності була 25,6%. При збільшенні М-латентності > 17 мВ частота досягнення рівня сумарної спастичності > 12 балів виявилася не достовірною (p = 0,839). Зміни М-латентності на щиколотці виявилися також недостовірними (p = 0,992).

Таблиця 5.2.4

Ризик розвитку сумарної спастичності > 12,0 балів у хворих на РС у залежності від показників М-відповіді на нижніх кінцівках

Показник	Кількість досліджень (n)	Досягнення сумарного бала >12,0 балів (n, %)	Відношення шансів OR (95% ДІ)	p
1	2	3	4	5
М-амплітуда (коліно)	<3,1 мВ (n = 45)	23 (51,1%)	3,3 (1,2–9,2)	0,021
	$\geq 3,1$ мВ (n = 29)	7 (24,1%)		
М-амплітуда (щиколотка)	< 10,0 мВ (n = 41)	25 (61,0%)	4,5 (1,8–11,5)	0,001
	$\geq 10,0$ мВ (n = 43)	7 (24,1%)		

Продовження табл. 5.2.4

1	2	3	4	5
М-латентність (коліно)	>17,0 мВ (n = 38)	16 (42,1%)	0,9 (0,4–2,3)	0,839
	≤ 17,0 мВ (n = 36)	16 (44,4%)		
М-латентність (щиколотка)	< 7,0 мВ (n = 41)	20 (48,8%)	1,0 (0,4–2,3)	0,992
	≥ 7,0 мВ (n = 45)	22 (48,9%)		

Ризик розвитку спастичності > 12 балів збільшувався при зменшенні М-амплітуди F-хвилі на коліні OR = 3,3 (95% ДІ від 1,2 до 9,2), (p = 0,021). Ризик розвитку спастичності > 12 балів збільшувався при зменшенні М-амплітуди F-хвилі на щиколотці < 10,0 мВ OR = 4,5 (95% ДІ від 1,8 до 11,5), (p = 0,001). Зміни показників латентності М-відповіді F-хвилі були статистично недостовірними (p > 0,05) (рис. 5.2.4).

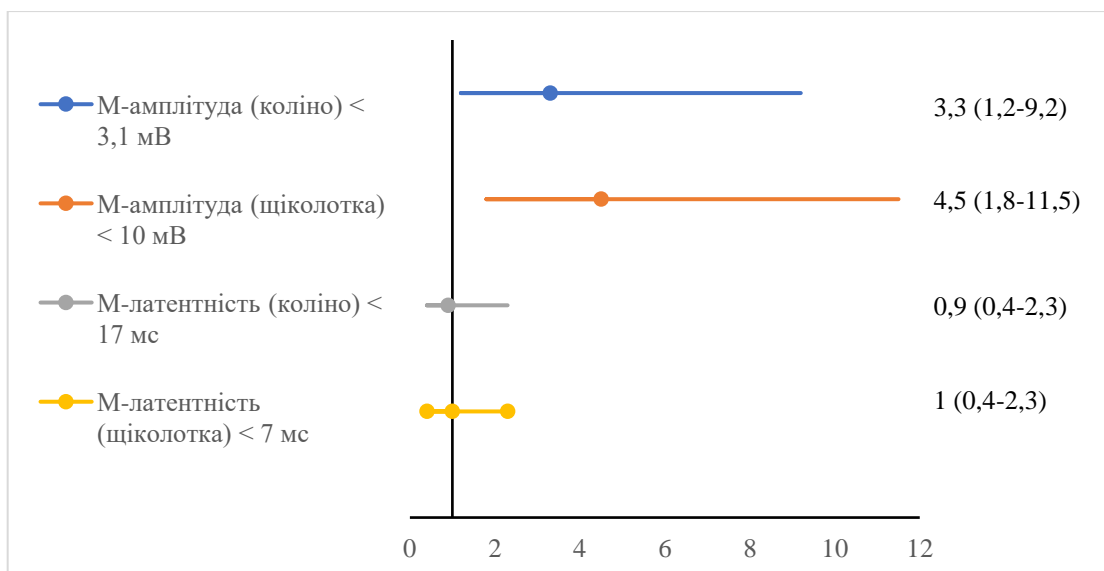


Рис.5.2.4. Прогностична оцінка ризику розвитку спастичності на ногах залежно від показників F-хвилі на нижніх кінцівках

Таким чином, прогностичне значення для розвитку спастичності має зменшення амплітуди М-відповіді на верхніх і нижніх кінцівках, збільшення М-латентності М-відповіді та F-латентності середньої на верхніх кінцівках.

Результати електронейроміографічного дослідження показали, що основним електрофізіологічним індикатором ранніх проявів спастичності м'язів верхніх і нижніх кінцівок у хворих на РС є зниження амплітуди М-відповіді.

Результати власних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

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

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

3. Domres N., Sokolova L. (2020) Specific Aspects of Neurophysiological and Neuroimaging Study of Multiple Sclerosis Patients with Spasticity. *Journal of Health Sciences and Nursing*, 5(8), 19-31. ISSN: 2456-298X. (Особистий внесок: обґрунтовано проблему, зібрано клінічний матеріал, проведено статистичний аналіз, проаналізовано взаємозв'язок спастичності у хворих на розсіяний склероз з даними ЕНМГ та МРТ, узагальнено отримані результати)

РОЗДІЛ 6

ПРОГНОСТИЧНА ОЦІНКА РИЗИКУ РОЗВИТКУ СПАСТИЧНОСТІ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ МРТ

Для оцінки прогностичного значення нейровізуалізаційних характеристик пацієнтів на час розвитку спастичності у хворих з РС застосовували метод Каплана-Мейера з оцінкою критерія Фішера, використовуючи найбільш вагомі результати, визначені на підставі динамічного спостереження. Метод Каплана-Мейера дозволяє з'ясувати вплив того чи іншого показника на швидкість розвитку події і широко застосовується в багатоцентрових дослідженнях для встановлення факторів ризику виникнення того чи іншого патологічного явища. Метою нашого дослідження було визначення нейровізуалізаційних характеристик, які впливають на розвиток спастичності. Кумулятивну ймовірність розвитку спастичності встановлювали залежно від нейровізуалізаційних (МРТ) показників. Серед нейровізуалізаційних чинників, ймовірність впливу яких на розвиток спастичності наявна у хворих на РС, визначали загальну кількість Т2-вогнищ у головному мозку, кількість Т1-вогнищ у головному мозку та наявність вогнищ у спинному мозку.

Виявили, що статистично достовірною для початку розвитку спастичності була наявність вогнищ у спинному мозку, що підтверджувалося при аналізі кумулятивної ймовірності розвитку спастичності хворих на РС залежно від даних показників ($F = 1,67$; $p = 0,049$) (рис. 6.1.1).

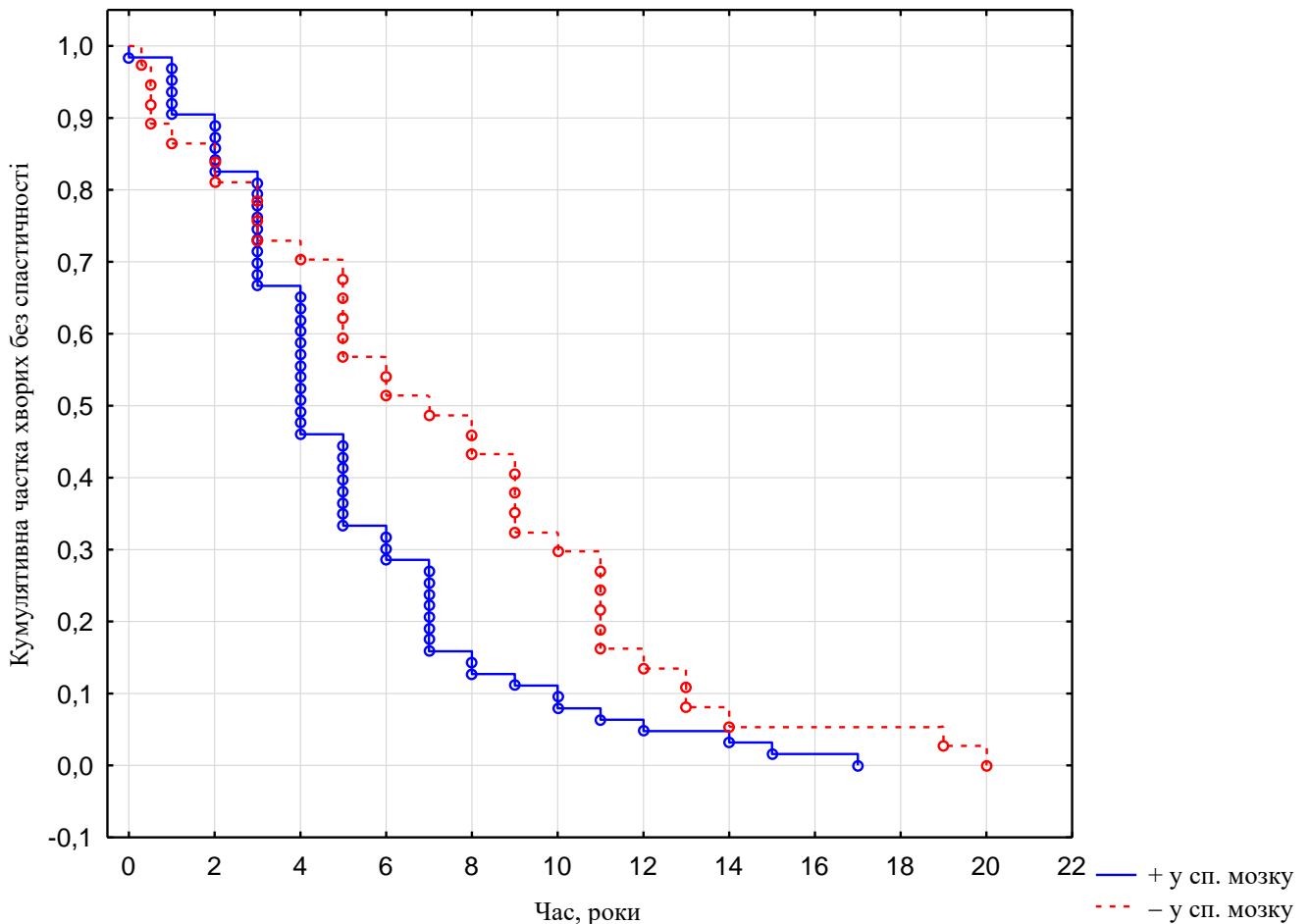


Рис. 6.1.1. Кумулятивна частота розвитку спастичності у хворих з РС залежно від наявності вогнищ у спинному мозку

Кумулятивна частка хворих, у яких не розвинулась спастичність до 4 років спостереження при відсутності вогнищ у спинному мозку становила 70,1%, при наявності вогнищ у спинному мозку зменшувалась до 67,6%, відповідно через десять років від початку захворювання в разі відсутності вогнищ становила 31,6 %, а при наявності вогнищ – 9,1%. Через 20 років від початку захворювання у всіх пацієнтів, що мали вогнища у спинному мозку розвинулась спастичність, при відсутності вогнищ вона складала 0,2%. Достовірна різниця показників у групах з наявністю та відсутністю вогнищ у спинному мозку була виявлена на проміжку від 4 до 14 років. Кумулятивні частки хворих на РС, у яких не розвинулась

спастичність в залежності від наявності і відсутності вогнищ у спинному мозку, представлені в табл. 6.1.1.

Таблиця 6.1.2

Формування кумулятивної частки хворих зі спастичністю залежно від наявності вогнищ у спинному мозку

Період спостереження	Частка хворих без спастичності за періодами спостереження (%)	
	наявність вогнищ у спинному мозку	відсутність вогнищ у спинному мозку
0	100,0	100,0
До 4 років	67,6	70,1
10 років	11,2	31,6
14 років	3,2	5,1
20 років	0	0,2
P (Cox's F-Test)	F = 1,67 p = 0,049	

Наявність у головному мозку кількості T2-вогнищ > 20 була статистично достовірною для швидкості розвитку спастичності, що підтверджувалося при аналізі кумулятивної ймовірності розвитку спастичності залежно від даного показника (F = 2,23; p = 0,00013) (рис. 6.1.2).

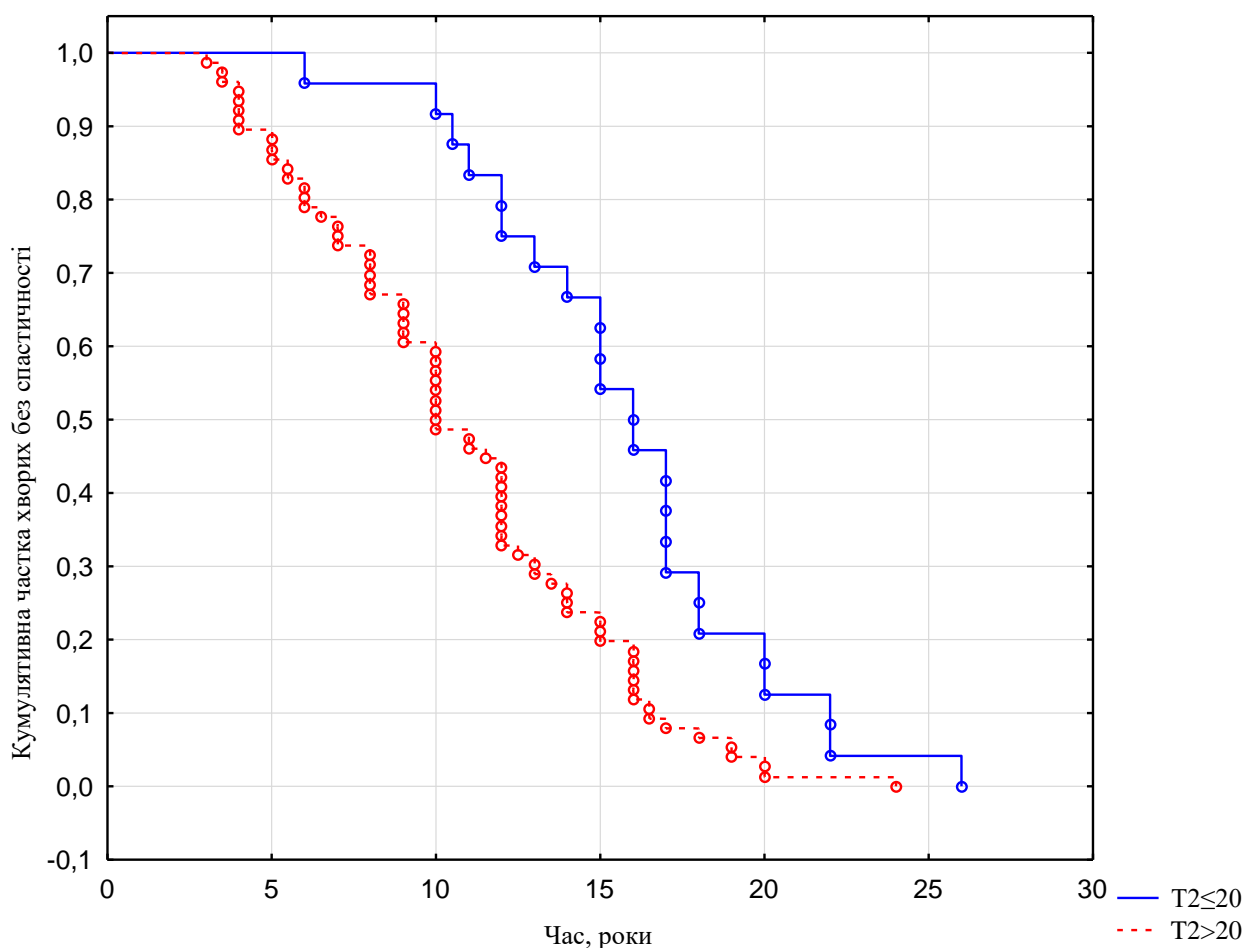


Рис. 6.1.2. Кумулятивна частота розвитку спастичності у хворих з РС у залежності від кількості T2-вогнищ у головному мозку

Кумулятивна частка хворих, у яких не розвинулася спастичність через п'ять років від початку захворювання при наявності > 20 T2-вогнищ у головному мозку, становила 92,0%, при наявності ≤ 20 T2-вогнищ збільшувалася до 99,2%, відповідно, через десять років від початку захворювання в разі більшої кількості T2-вогнищ у головному мозку становила 17,1 %, а при наявності ≤ 20 T2 вогнищ – 61,4%. Через 15 років від початку захворювання у пацієнтів, що мали >20 T2-вогнищ кумулятивна частка хворих, у яких не розвинулась спастичність складала 21,1%, при наявності ≤ 20 T2-вогнищ вона складала 55,2%. Через 25 років від початку захворювання у всіх пацієнтів, що мали >20 T2-вогнищ у головному мозку, розвинулась спастичність. Кумулятивні частки хворих виникнення спастичності у хворих з різною кількістю таких осередків представлені в табл. 6.1.2.

Формування кумулятивної частки хворих зі спастичністю залежно від кількості Т2-вогнищ у головному мозку

Період спостереження	Частка хворих без спастичності (%)	
	> 20 вогнищ Т2	≤ 20 вогнищ Т2
До 5 років	92,0	99,2
10 років	17,1	61,4
15 років	21,1	55,2
20 років	0,2	18,4
25 років	0	0,3
P (Cox's F-Test)	F = 2,23; p = 0,00013	

Кількість Т1-вогнищ у головному мозку також була статистично достовірною для швидкості розвитку спастичності, що підтверджувалося при аналізі кумулятивної ймовірності розвитку спастичності залежності від даного показника (F = 1,93; p = 0,0054) (рис. 6.1.3).

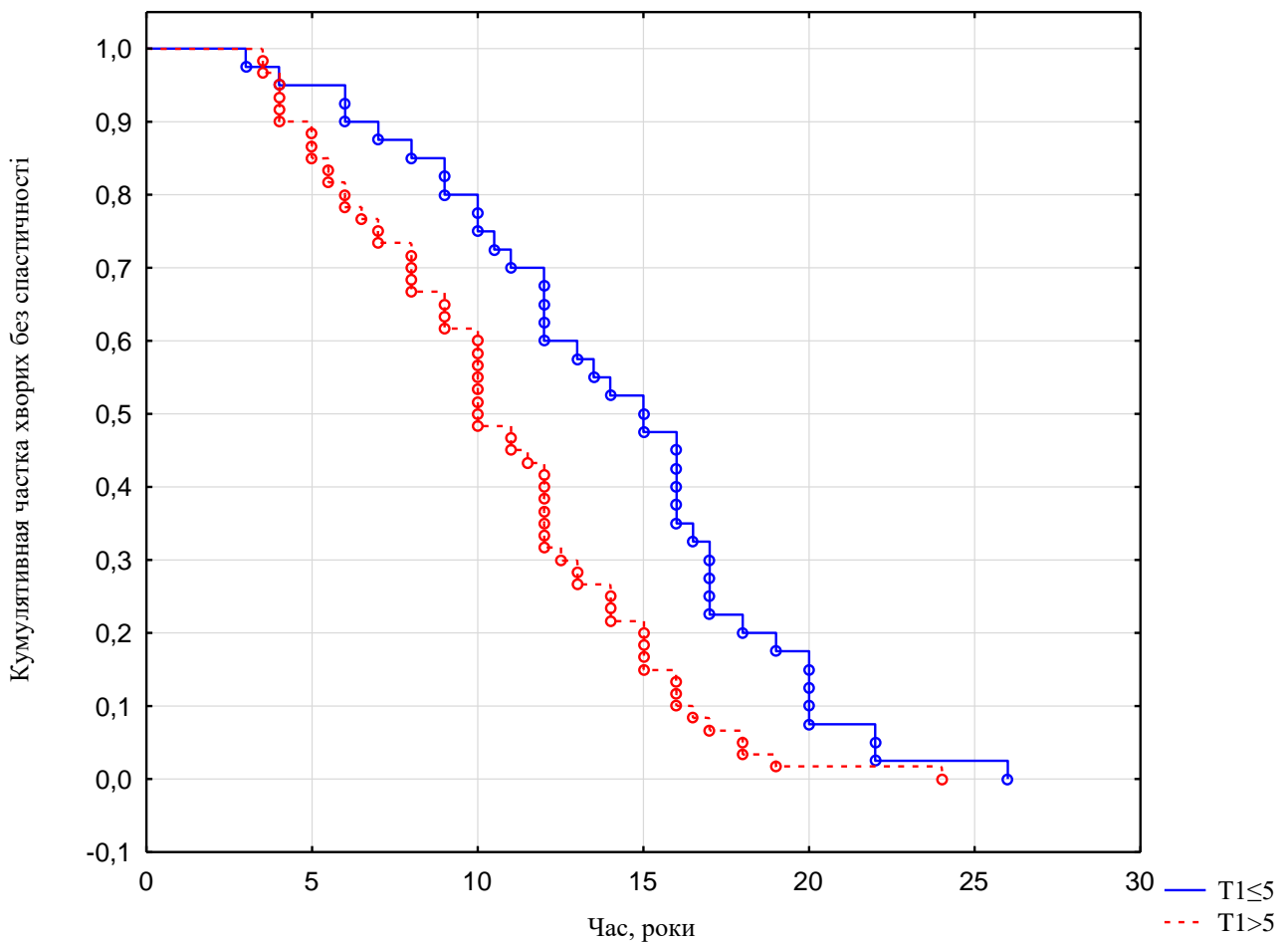


Рис. 6.1.3. Кумулятивна частота розвитку спастичності у хворих з РС у залежності від кількості T1-вогнищ у головному мозку

Кумулятивна частка хворих, у яких не розвилася спастичність через п'ять років від початку захворювання при наявності > 5 T1-вогнищ у головному мозку становила 92,0%, при наявності ≤ 5 T1-вогнищ збільшувалася до 99,2%, відповідно через десять років від початку захворювання в разі більшої кількості T1-вогнищ у головному мозку становила 21,1 %, а при наявності ≤ 5 T2 вогнищ – 55,2%. Через 15 років від початку захворювання у пацієнтів, що мали > 5 T1-вогнищ у головному мозку кумулятивна частка хворих, у яких розвинулась спастичність складала 21,1%, при наявності ≤ 5 T1-вогнищ вона складала 55,2%. Через 20 років від початку захворювань Через 25 років від початку захворювання у всіх пацієнтів, що мали > 5 T1-вогнищ у головному мозку, розвинулась спастичність. Кумулятивні

частки хворих виникнення спастичності у хворих з різною кількістю таких в представлені в табл. 6.1.3.

Таблиця 6.1.3

Формування кумулятивної частки хворих у яких не розвинулась спастичність залежно від кількості Т1-вогнищ

Період спостереження	Частка хворих без спастичності (%)	
	> 5 вогнищ Т1	≤ 5 вогнищ Т1
До 5 років	92,0	97,2
10 років	62,4	81,1
15 років	21,1	53,2
20 років	0,2	18,4
25 років	0	0,3
P (Cox's F-Test)	F = 1,93 p = 0,0054	

Таким чином, за методом Каплан-Майєра було доведено вплив наявності вогнищ у спинному мозку, кількості Т2-вогнищ > 20 у головному мозку та > 5 Т1-вогнищ у головному мозку на розвиток спастичності у хворих на РС.

За допомогою метода відношення шансів оцінили ризик розвитку сумарного бала спастичності > 12 балів залежно від локалізації вогнищ у всіх зонах: перивентрикулярно, субкортикально, юстакортикально, інфратенторіально та у спинному мозку (табл. 6.1.3).

Наявність ≥ 7 Т2-вогнищ в перивентрикулярній зоні підвищувала ризик розвитку високого рівня спастичності > 12 балів за оцінкою відношення шансів OR = 3,7 (95% ДІ від 1,5 до 8,8), (p=0,003) (рис. 6.1.4). Ризик розвитку спастичності > 12 балів підвищувався в разі наявності вогнищ у спинному мозку балів OR = 3,4 (95% ДІ від 1,4 до 8,4), (p=0,006). Наявність вогнищ в інших топографічних зонах – субкортикальній, юстакортикальній та інфратенторіальній не збільшує достовірно ризик розвитку вираженої спастичності.

Таблиця 6.1.4

Ризик розвитку сумарної спастичності > 12,0 балів у хворих на РС у залежності від локалізації вогнищ

Зони локалізації	Групи хворих (n)	Досягнення сумарного бала >12,0 балів (n, %)	Відношення шансів OR (95% ДІ)	p
Перивентрикулярно	≥ 7 (n=59)	32 (54,2%)	3,7 (1,5-8,8)	0,003
	< 6 (n=6)	10 (24,4%)		
Субкортикально	Так (n=72)	33 (45,8%)	1,8 (0,7-4,5)	0,213
	Ні (n=28)	9 (32,1%)		
Юкстакортикально	Так (n=69)	29 (42,0%)	1,0 (0,4-2,4)	0,993
	Ні (n=31)	13 (41,9%)		
Інфратенторіально	Так (n=83)	37 (44,6%)	1,9 (0,6-6,0)	0,248
	Ні (n=17)	5 (29,4%)		
Спинний мозок	Так (n=63)	33 (52,4%)	3,4 (1,4-8,4)	0,006
	Ні (n=57)	9 (24,3%)		

Також оцінили ризик розвитку сумарного бала спастичності > 12 балів залежно від загальної кількості T2-вогнищ у головному мозку, кількості T1-вогнищ у головному мозку (Рис. 6.1.4).

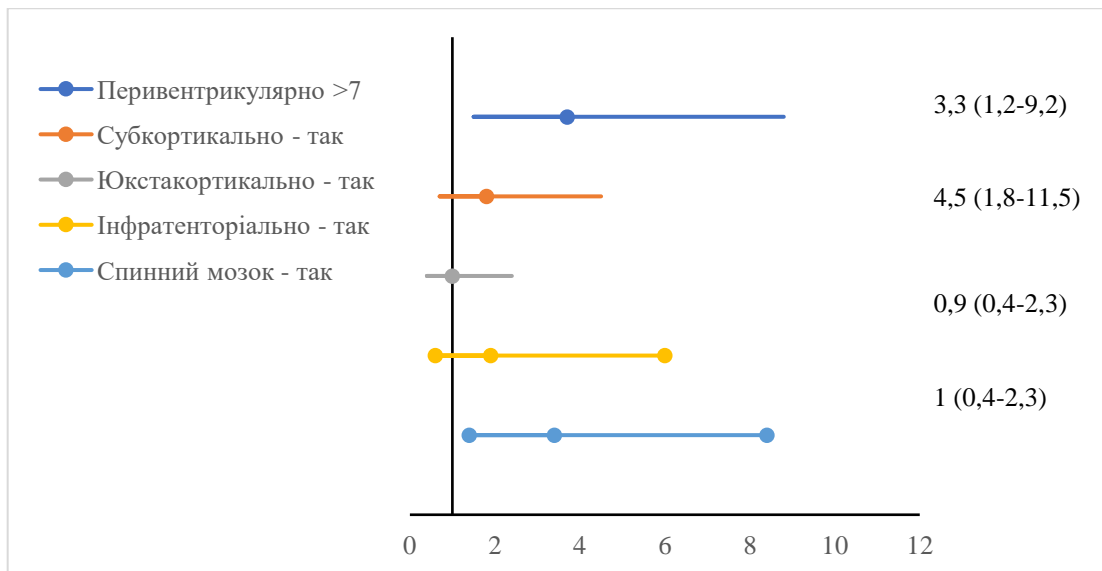


Рис. 6.1.4. Прогностична оцінка вірогідності досягнення рівня сумарної спастичності > 12,0 балів у хворих на РС у залежності від локалізації вогнищ

Наявність ≥ 14 T2-вогнищ в головному мозку підвищувало ризик відношення шансів розвитку високого рівня спастичності > 12 балів OR = 10,2 (95% ДІ від 3,2 до 32,2), ($p=0,0001$) (табл. 6.1.5). При оцінці прогностичного значення розмірів осередків виявлено, що наявність ≥ 7 T2-вогнищ >3мм в головному мозку підвищувало ризик відношення шансів розвитку високого рівня спастичності > 12 балів OR = 3,1 (95% ДІ від 1,3 до 7,4), ($p=0,007$). Ризик розвитку спастичності >12 балів підвищувався в разі наявності ≥ 7 T1-вогнищ у головному мозку OR = 3,5 (95% ДІ від 1,5 до 8,1), ($p=0,003$).

Таблиця 6.1.5

Ризик розвитку сумарної спастичності > 12,0 балів у хворих на РС у залежності від кількості T2-вогнищ, їх розмірів, T1-вогнищ

Вогнища	Кількість вогнищ (n)	Досягнення сумарного бала >12,0 балів (n, %)	Відношення шансів OR (95% ДІ)	p
1	2	3	4	5
T2	14-25 (n=66)	38 (57,6%)	10,2 (3,2-32,2)	0,0001
	6-13 (n=34)	4 (11,8%)		

Продовження табл. 6.1.5

1	2	3	4	5
T2>3мм	7-18 (n=35)	21 (60,0%)	3,1 (1,3-7,4)	0,007
	2-6 (n=67)	21 (32,3%)		
T1	6-12 (n=69)	24 (60,0%)	3,5 (1,5-8,1)	0,003
	2-5 (n=31)	18 (30,0%)		

На рисунку 6.1.5 графічно зображена прогностична оцінка достовірності досягнення рівня сумарної спастичності > 12,0 балів у хворих на РС у залежності від кількості T2-вогнищ, їх розмірів, T1-вогнищ вогнищ.

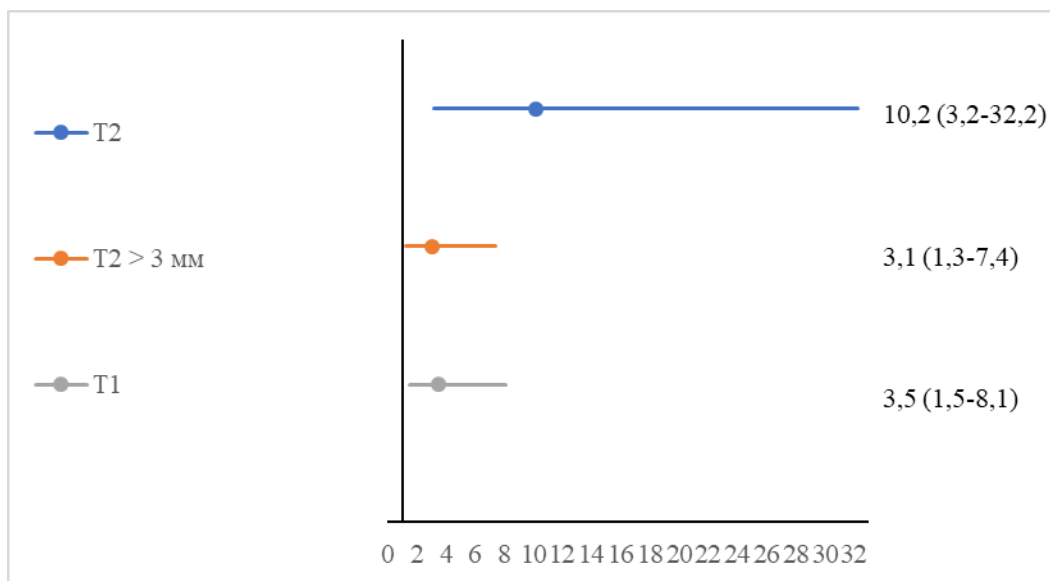


Рис. 6.1.5. Прогностична оцінка вірогідності досягнення рівня сумарної спастичності > 12,0 балів у хворих на РС у залежності від кількості T2-вогнищ, їх розмірів, T1-вогнищ вогнищ

Таким чином, оцінений за методом Каплан-Майєра розвиток спастичності виявив статистично достовірний вплив наявності вогнищ у спинному мозку ($F =$

1,67; $p = 0,049$), кількості T2-вогнищ >20 у головному мозку ($F = 2,23$; $p = 0,00013$) та кількість T1-вогнищ >5 у головному мозку ($F = 1,93$; $p = 0,0054$).

Прогностичне значення для розвитку високого бала сумарної спастичності ($> 12,0$ балів) у хорих на РС за методом відношення шансів є локалізація >7 вогнищ в перивентрикулярній області OR = 3,7 (95% ДІ від 1,5 до 8,8), ($p=0,003$) та спинному мозку OR = 3,4 (95% ДІ від 1,4 до 8,4), ($p=0,006$), а також кількість вогнищ T2 >14 OR = 10,2 (95% ДІ від 3,2 до 32,2), ($p=0,0001$), їх розміри – наявність більше 7 вогнищ T2 більше 3 мм OR = 3,1 (95% ДІ від 1,5 до 8,1), ($p=0,007$).

Результати власних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

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

2. Domres N., Sokolova L. (2020) Specific Aspects of Neurophysiological and Neuroimaging Study of Multiple Sclerosis Patients with Spasticity. *Journal of Health Sciences and Nursing*, 5(8), 19-31. ISSN: 2456-298X. (Особистий внесок: обґрунтовано проблему, зібрано клінічний матеріал, проведено статистичний аналіз, проаналізовано взаємозв'язок спастичності у хворих на розсіяний склероз з даними ЕНМГ та МРТ, узагальнено отримані результати)

РОЗДІЛ 7

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИСПАСТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РС

Ми проаналізували ефективність лікуваннями різними засобами антиспастичної терапії у хворих на РС на підставі комплексного клініко-нейрофункціонального, нейрофізіологічного дослідження, шкал болю, втому та якості життя.

Проведено спостереження за 68 хворими на РС, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні демієлінізуючих захворювань КНП «Київська міська клінічна лікарня №4».

Пацієнти були розподілені на 3 групи. Пацієнти першої групи (27 осіб) приймали тіоколікозид (мускомед) внутрішньом'язово у дозі 4 мг 1—2 рази на добу протягом 5 днів (під час перебування у стаціонарі), далі після виписки — продовжили пероральний прийом у дозі 4 мг 1—2 рази на добу через місяць, і через 2 місяці — протягом 5 днів при наростанні спастичності. Оскільки у інструкції до препарату зазначено, що тривалість лікування не повинна перевищувати 5 днів поспіль, варто переривати курс лікування, а далі коли буде потреба знову його повторювати через місяць в разі наростання спастичності.

Пацієнти другої групи (21 особа) приймали толперизон (мідокалм) 1—2 рази на добу внутрішньом'язово у дозі 100 мг протягом 10 днів під час перебування у стаціонарі. Після виписки хворі отримали рекомендації далі приймати препарат перорально у дозі 150—300 мг на добу у 3 заходи залежно від вираженості симптомів.

Пацієнти третьої групи (20 осіб) приймали баклофен у дозі 30—75 мг на добу перорально під час перебування у стаціонарі і далі після виписки тривало. Дозу препарату нарощували поступово за схемою, описаною в інструкції до препарату. Лікування розпочинали з добової дози 15 мг, розподіленої на 3 прийоми. У перші 3 дні пацієнт отримував по 5 мг (1/2 таблетки по 10 мг) 3 рази на добу, протягом

наступних 3 днів — по 1 таблетці 10 мг 3 рази на добу, протягом наступних 3 днів — 1 ½ таблетки 10 мг 3 рази на добу, протягом наступних 3 днів — по 2 таблетки 10 мг 3 рази на добу. Максимальна доза, яку отримував пацієнт – 75 мг на добу.

Ефективність лікування оцінювалася комплексно – за даними клініко-неврологічного обстеження, а також з урахуванням самопочуття хворого. Сім пацієнтів із 68 (10,2%) відзначали, що при значному зниженні спастичності вони відчують більшу невпевненість при ході, слабкість у кінцівках, тому дозування препарату знижувалося до комфортного для них рівня. При цьому вираженість спастичності збільшувалася, але за рахунок помірно підвищеного тонуусу кінцівка могла краще виконувати свою функцію. Це відповідає даним літератури [23, 30, 73].

Результати лікування були оцінені на етапі виписки (10 днів від моменту поступлення \pm 1 день, а також через 2 місяця від початку спостереження (амбулаторно).

Таблиця 7.1

Вплив засобів антиспастичної терапії на рівень сумарної і середньої спастичності у хворих на РС

Лікарські засоби	До лікування	Через 10 днів	Через 2 місяці
1	2	3	4
Сумарний бал			
Без лікування	14,49 \pm 4,01	—	—
Тіоколхікозид (Мускомед) (n=27)	12,87 \pm 3,35	4,93 \pm 2,48 p<0,05	4,3 \pm 2,15 p>0,05
Толперизон (Мідокалм) (n=21)	14,17 \pm 3,99	6,29 \pm 2,39 p<0,05	5,52 \pm 2,18 p>0,05
Баклофен (n=20)	17,03 \pm 3,74	8,15 \pm 2,8 p<0,05	7,7 \pm 2,32 p>0,05
Середній бал			
Без лікування	1,68 \pm 0,67	—	—

Продовження табл. 7.1

1	2	3	4
Тіоколхікозид (Мускомед) (n=27)	1,52±0,56	0,58±0,32 p<0,05	0,52±0,27 p>0,05
Толперизон (Мідокалм) (n=21)	1,69±0,49	0,83±0,39 p<0,05	0,76±0,37 p>0,05
Баклофен (n=20)	1,9±0,9	0,87±0,49 p<0,05	0,87±0,49 p>0,05

p — оцінка достовірної різниці у порівнянні з періодом до лікування за критерієм Мана-Уїтні

Сумарний бал спастичності у 3 групах пацієнтів до лікування складав 14,49±4,01. У групі пацієнтів, що приймали тіоколхікозид, сумарний бал спастичності складав 12,87±3,35, толперизон – 14,17±3,99, баклофен – 17,03±3,74.

Через 10 днів після лікування у всіх групах пацієнтів зменшилися показники сумарного бала спастичності. У групі тіоколхікозиду цей показник склав 4,93±2,48 (p<0,05), толперизону – 6,29±2,39 (p<0,05), баклофену — 8,15±2,8 (p<0,05). Через 2 місяці від моменту спостереження показники сумарної спастичності майже не відрізнялися від показників, що були отримані на 10-й день спостереження (різниця показників була статистично недостовірною).

Оскільки вибірка пацієнтів була малою та нерівномірною для оцінки ефективності лікування було проведено обчислення розміру ефекту (Effect size) із визначенням показників Коена и Гласса. Після обчислення розміру ефекту виявлено, що: показник Cohen's d для загальної спастичності дорівнює для мускомеду — 2,69, для мідокалму — 2,4, для баклофену — 2,69; показник Glass's delta для загальної спастичності дорівнює для мускомеду — 2,37, для мідокалму — 1,97, для баклофену — 2,37. Тобто можна сказати, розмір ефекту для всіх препаратів був сильним (показники Коена і Гласа більше 0,8).

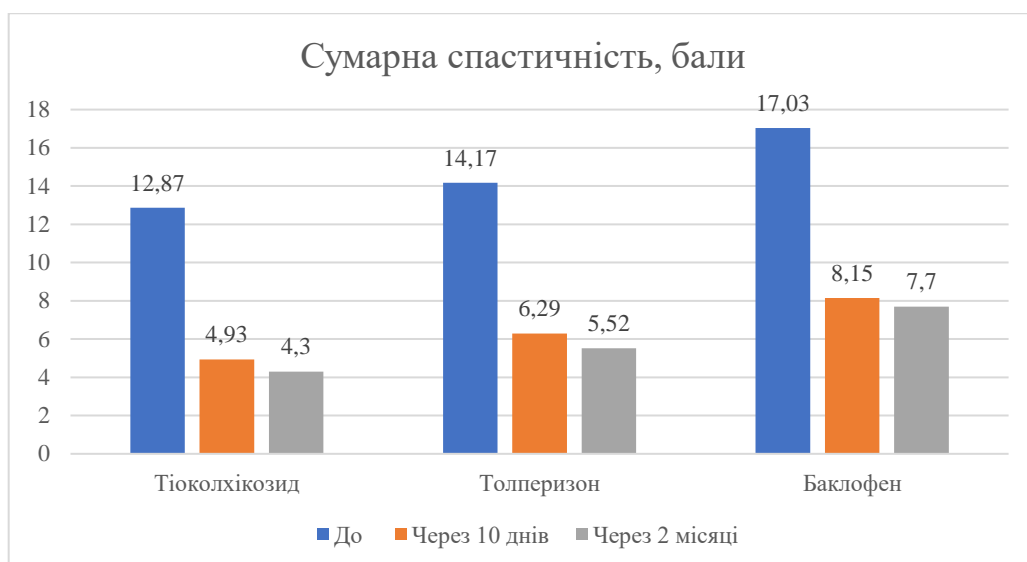


Рис. 7.1 Зміни загальної спастичності до лікування, через 10 днів та через 2 місяці від початку лікування.

Було оцінено вплив лікування антиспастичними препаратами на показники EDSS, бали функціональних систем (пірамідна, тазова), а також зміна показника ходи (ambulation), що має вплив на загальний бал у хворих з EDSS більше 5. Хоча спастичність визначається при оцінці бала пірамідної FS, при зниженні цього показника загальний бал пірамідної FS не змінився, тому що на загальний бал має вплив ступінь парезу. Бал у тазовій FS також не змінювався під впливом антиспастичних препаратів.

Таблиця 7.2

Динаміка бала EDSS і показників ходи після лікування антиспастичними препаратами

Лікарські засоби	До лікування	Через 10 днів	Через 2 місяці
1	2	3	4
Ступінь інвалідизації за шкалою EDSS, бали			
Без лікування	5,27±0,82	—	—
Тіоколікозид (Мускомед) (n=27)	5,15±0,88	5,06±0,85 p<0,05	5,07±0,85 p>0,05
Толперизон (Мідокалм) (n=21)	5,05±0,63	4,98±0,56 p<0,05	4,98±0,56 p>0,05

Продовження табл. 7.2

1	2	3	4
Баклофен (n=20)	5,68±0,82	5,55±0,79 p<0,05	5,58±0,8 p>0,05
Хо́да (Ambulation), бали			
Без лікування	5,2±0,58	—	—
Тіоко́лхікозид (Мускомед) (n=27)	3,74±2,47	3,52±2,36 p<0,05	3,52±2,36 p>0,05
Толперизон (Мідокалм) (n=21)	3,24±1,61	3±1,22 p<0,05	3±1,22 p>0,05
Баклофен (n=20)	5,2±2,61	4,7±2,52 p<0,05	4,7±2,52 p>0,05

p — оцінка достовірної різниці у порівнянні з періодом до лікування за критерієм Мана-Уїтні

Зміни EDSS були не такими вираженими, як зміни спастичності. До лікування середній бал EDSS складав 5,27±0,82. У групі тіоко́лхікозиду EDSS до лікування складав 5,15±0,88, толперизону — 5,05±0,63, баклофену — 5,68±0,82. Через 10 днів показники у групі пацієнтів, що приймали тіоко́лхікозид складали — 5,06±0,85, толперизон — 4,98±0,56, баклофен — 5,55±0,79 (різниця показників була статистично достовірною). Через 2 місяці у групі толперизону показники бала EDSS залишилися без змін, у групі баклофену показник EDSS підвищився до 5,58±0,8, у групі тіоко́лхікозиду показник підвищився до 5,07±0,85 (різниця показників була статистично недостовірною).

Після обчислення розміру ефекту виявлено, що: показник Cohen's d для EDSS дорівнює для мускомеду — 0,1, для мідокалму — 0,12, для баклофену — 0,16; показник Glass's delta для EDSS дорівнює для мускомеду — 0,1, для мідокалму — 0,11, для баклофену — 0,16. Тобто, можна зробити висновок, що вплив на EDSS був мінімальним у трьох групах пацієнтів.

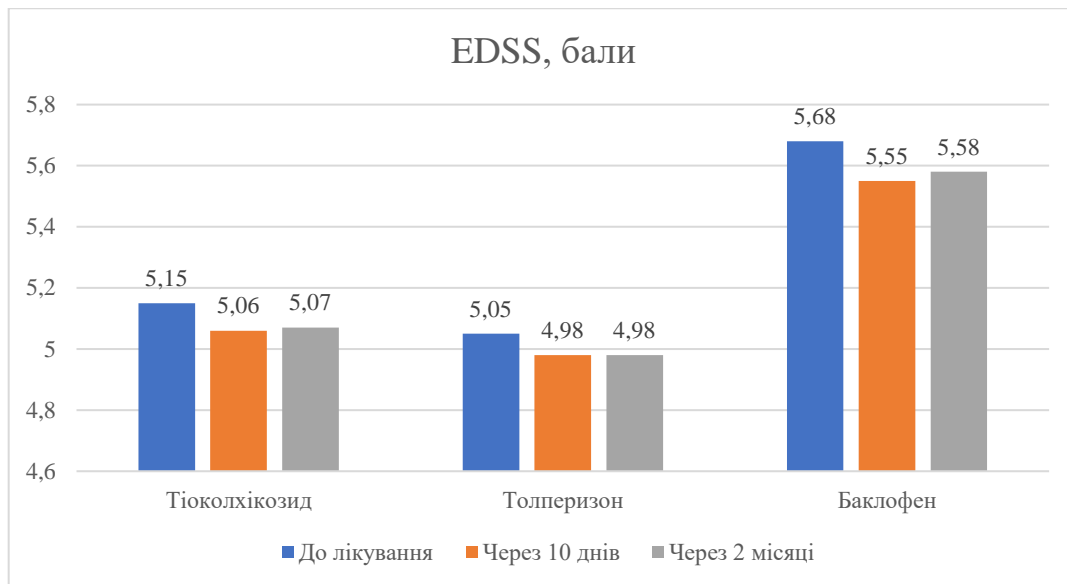


Рис. 7.2. Зміни показників EDSS до лікування, через 10 днів та через 2 місяці від початку лікування.

Незважаючи на те, що зміни EDSS були мінімальними, у пацієнтів поліпшилися показники ходи (ambulation). До лікування у групі тіоколікозиду середнє значення складало $3,74 \pm 2,47$, у групі толперизону — $3,24 \pm 1,61$, у групі баклофену — $5,2 \pm 2,61$. Через 10 днів показники у групі тіоколікозину склали $3,52 \pm 2,36$, у групі толперизону — $3 \pm 1,22$, у групі баклофену — $4,7 \pm 2,52$. Різниця показників була статистично достовірною. Через 2 місяці показники ходи не змінилися.

Після обчислення розміру ефекту виявлено, що: показник Cohen's d для ходи (ambulation) дорівнює для мускомеду — 0,09, для мідокалму — 0,17, для баклофену — 0,19; показник Glass's delta Ambulation дорівнює для мускомеду — 0,09, для мідокалму — 0,15, для баклофену — 0,19. Тобто, можна зробити висновок, що вплив на ходу був теж мінімальним у трьох групах пацієнтів.

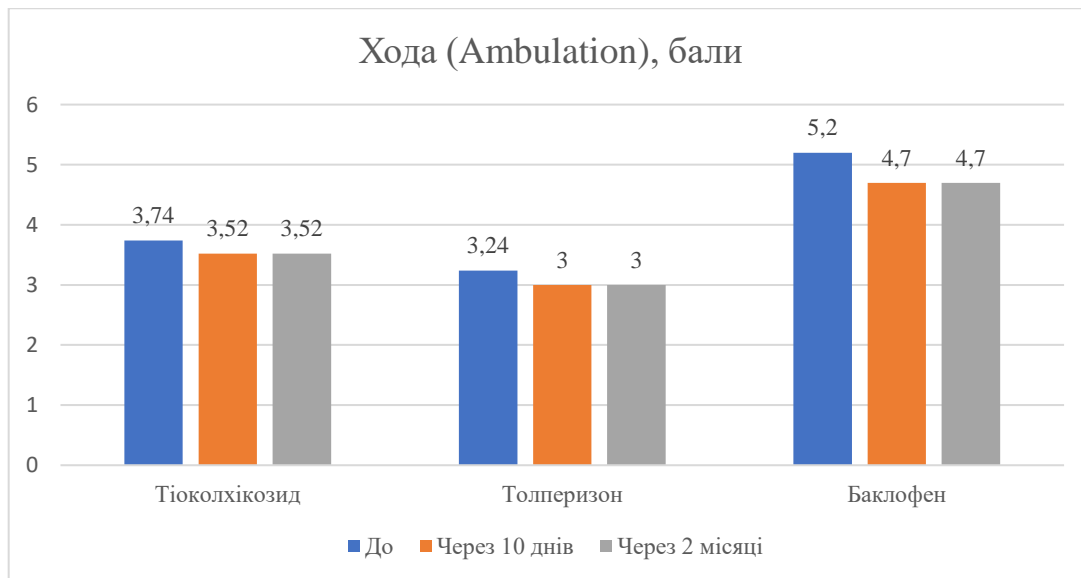


Рис. 7.3. Зміни показників EDSS до лікування, через 10 днів та через 2 місяці від початку лікування

20 хворим із групи, що отримували тіоколхікозид, проводилася стимуляційна ЕНМГ до лікування і через 10 днів після початку лікування (на етапі виписки).

Таблиця 7.3

Динаміка змін показників ЕНМГ (М-амплітуда М-відповіді м'язів верхньої та нижньої кінцівки) під впливом антиспастичної терапії

Показник	Мускомед (тіоколхікозид) N=20		
	До лікування	Через 10 днів	p
1	2	3	4
М-Амплітуда зап'ястя, мВ	10,26±0,64	12,93±1,59	0,04
М-Амплітуда лікоть, мВ	6,95±0,39	7,02±0,49	>0,05

Продовження табл. 7.3

1	2	3	4
М-Амплітуда пахви, мВ	8,12±0,71	8,02±0,98	>0,05
М-Амплітуда щиколотка, мВ	14,02±2,56	19,75±3,21	0,03
М-Амплітуда коліно, мВ	19,45±4,11	25,36±4,98	0,01

p — оцінка достовірної різниці у порівнянні з періодом до лікування за критерієм Мана-Уїтні

М-амплітуда у ділянці зап'ястя складала 10,26±0,64, через 10 днів - 12,93±1,59, різниця показників була статистично достовірною. Зміни М-амплітуди у ділянці ліктя і пахв були статистично незначимі. М-амплітуда у ділянці щиколотки складала до лікування 14,02±2,56, після лікування - 19,75±3,21. М-амплітуда у ділянці коліна складала 19,45±4,11, через 10 днів - 25,36±4,98. Різниця показників була статистично достовірною.

Після обчислення розміру ефекту виявлено, що показник Cohen's d для амплітуди М-відповіді дорівнює для зап'ястя — 2,2, для щиколотки — 1,97, для коліна — 1,29; показник Glass's delta для амплітуди М-відповіді дорівнює для зап'ястя — 4,17, для щиколотки — 2,24, для коліна — 1,44. Тобто, можна зробити висновок, що вплив на показники М-відповіді був сильним (показники Коена і Гласа більше 0,8). Найбільший ефект при лікуванні мускомедом спостерігався у ділянці зап'ястка, менший ефект у ділянці щиколотки та найменший у ділянці коліна.

Була проведена оцінка якості життя, втоми і болю пацієнтам до лікування, через 10 днів і через 2 місяці від початку лікування (табл. 7.4).

Динаміка показників шкал якості життя (EuroQol), болю (VAS) і втому (MFIS) на тлі антиспастичної терапії

Лікарські засоби	До лікування	Через 10 днів	Через 2 місяці
1	2	3	4
EuroQol, бали			
Без лікування	2,31±0,61	—	—
Тіоколікозид (Мускомед) (n=27)	1,54±1,22	1,47±0,39 p<0,05	1,43±0,41 p>0,05
Толперизон (Мідокалм) (n=21)	2±0,69	1,47±0,43 p<0,05	1,4±0,36 p>0,05
Баклофен (n=20)	2,04±0,36	1,73±0,52 p<0,05	1,7±0,54 p>0,05
EuroQol, %			
Без лікування	47,33±17,23	—	—
Мускомед (тіоколікозид) (n=27)	46,65±16,67	56,11±15,39 p<0,05	56,94±15,92 p>0,05
Толперизон (Мідокалм) (n=21)	57,5±19,69	64,17±17,72 p<0,05	65,83±17,15 p>0,05
Баклофен (n=20)	45±5,77	52±2,74 p<0,05	53±2,74 p>0,05
VAS, бали			
Без лікування	18,79±25,68	—	—
Тіоколікозид (Мускомед) (n=27)	29,37±26,42	19,07±19,05 p<0,05	15,93±16,97 p>0,05
Толперизон (Мідокалм) (n=21)	16,43±28,38	8,05±15,92 p<0,05	8,33±16,22 p>0,05
Баклофен (n=20)	7±3,25	2,2±7,81 p<0,05	2,25±8,19 p>0,05
MFIS, бали			
Без лікування	4±1,55	—	—
Тіоколікозид (Мускомед) (n=27)	2,96±2,23	2,32±0,68 p<0,05	2,27±0,67 p>0,05

Продовження табл. 7.4

1	2	3	4
Толперизон (Мідокалм) (n=21)	3,85±2,87	1,63±1,01 p<0,05	1,63±1,01 p>0,05
Баклофен (n=20)	3,31±2,18	2,67±1,56 p<0,05	2,67±1,56 p>0,05

p — оцінка достовірної різниці у порівнянні з періодом до лікування за критерієм Мана-Уїтні

Після обчислення розміру ефекту виявлено, що: показник Cohen's d для якості життя за опитувальником EuroQoL дорівнює для мускомеду — 0,07, для мідокалму — 0,92, для баклофену — 0,69; показник Glass's delta для якості життя дорівнює для мускомеду — 0,06, для мідокалму — 0,77, для баклофену — 0,86. Розмір ефекту для мідокалму та баклофену є приблизно однаковим, а для мускомеду є мінімальним. При оцінці пацієнтами якості життя за шкалою від 0% до 100% показник Cohen's d склав для мускомеду — 1,59, для мідокалму — 1,36, для баклофену — 0,76; показник Glass's delta для якості життя дорівнює для мускомеду — 1,57, для мідокалму — 1,34, для баклофену — 0,95. За даним методом визначення якості життя ефект при застосуванні всіх препаратів є вираженим (більше 0,8).

Показник Cohen's d для оцінки відчуття болю за шкалою VAS дорівнює для мускомеду — 0,44, для мідокалму — 0,36, для баклофену — 0,8; показник Glass's delta для якості життя дорівнює для мускомеду — 0,38, для мідокалму — 0,3, для баклофену — 1,48. Отже, при застосуванні баклофену спостерігався сильний розмір ефекту (показники шкал Коена і Гласа більше 0,8).

Показник Cohen's d для оцінки відчуття втоми за шкалою MFIS дорівнює для мускомеду — 0,39, для мідокалму — 1,03, для баклофену — 0,33; показник Glass's delta для якості життя дорівнює для мускомеду — 0,29, для мідокалму — 0,77, для баклофену — 0,29. Отже, застосування мідокалму дає сильний ефект, застосування баклофену і мускомеду – слабкий.

Динаміка змін функції верхніх і нижніх кінцівок за тестами T25FW та 9-НРТ під впливом антиспастичної терапії

Лікарські засоби	До лікування	Через 10 днів	Через 2 місяці
T25-FW, с			
Без лікування	31,52±15,94	—	—
Тіоколікозид (Мускомед) (n=23)	24,96±15,36	18,39±10,04 p<0,05	17,91±10,51 p>0,05
Толперизон (Мідокалм) (n=20)	30,46±13,26	25,5±10,31 p<0,05	23,45±8,13 p>0,05
Баклофен (n=17)	41,66±15,22	33,69±11,75 p<0,05	34,25±12,7 p>0,05
9-НРТ, с			
Без лікування	41,19±16,67	—	—
Мускомед (тіоколікозид) (n=25)	44,69±22,83	41,96±23,46 p<0,05	42,24±23,75 p>0,05
Толперизон (Мідокалм) (n=21)	35,63±8,63	33,86±9,05 p<0,05	33,95±9,36 p>0,05
Баклофен (n=17)	42,92±11,8	41,47±11,3 p<0,05	41,65±12,26 p>0,05

p — оцінка достовірної різниці у порівнянні з періодом до лікування за критерієм Мана-Уїтні

Після обчислення розміру ефекту виявлено, що показник Cohen's d для тесту T25-FW дорівнює для мускомеду — 0,51, для мідокалму — 0,42, для баклофену — 0,59; показник Glass's delta для якості життя дорівнює для мускомеду — 0,43, для мідокалму — 0,37, для баклофену — 0,52. Тобто, розмір ефекту для всіх трьох препаратів був середнім.

За результатами тесту 9-НРТ показник Cohen's d склав для мускомеду — 0,12, для мідокалму — 0,2, для баклофену — 0,13; показник Glass's delta для якості життя

дорівнює для мускомеду — 0,12, для мідокалму — 0,21, для баклофену — 0,12. Тобто, розмір ефекту для всіх трьох препаратів був слабким.

Таким чином, аналіз застосування трьох препаратів (мускомеду, мідокалму, баклофену) показав, що у всіх пацієнтів було достовірне зниження спастичності через 10 днів після лікування, і цей показник залишався сталим через 2 місяці. У всіх трьох групах розмір ефекту був високим.

Проведений аналіз лікування показав, що всі 3 препарати є ефективними для зниження спастичності. У трьох групах пацієнтів достовірно знижувався як середній, так і загальний бал спастичності. Коефіцієнти Коена і Гласа для загальної і сумарної спастичності при оцінці показників до і через 10 днів після початку лікування перевищували 0,8, тобто розмір ефекту був сильним у всіх трьох групах. Показник Cohen's d для загальної спастичності дорівнює для мускомеду — 2,69, для мідокалму — 2,4, для баклофену — 2,69; показник Glass's delta для загальної спастичності дорівнює для мускомеду — 2,37, для мідокалму — 1,97, для баклофену — 2,37. Найсильнішим був ефект при застосуванні мускомеду і баклофену, але при застосуванні мідокалму також розмір ефекту був сильним. Ефект від лікування зберігався протягом часу спостереження. Тим не менше, у деяких пацієнтів з вираженою спастичністю не вдалося досягти нульового бала спастичності (відсутність підвищеного тону) навіть при лікуванні максимально допустимими дозами препаратів. У виборі дозі ми керувалися не тільки об'єктивними даними (зниження бала спастичності за шкалою EDSS), а і самопочуттям пацієнта. Деякі хворі відмічали, що при значному зниженні спастичності вони відчували більшу слабкість у кінцівках, скаржились на погіршення ходи. Тому у таких випадках ми приймали рішення не підвищувати дозу для максимально можливого комфорту пацієнта.

Показники бала EDSS майже не змінилися після лікування, але показник ходи (ambulation) достовірно збільшився у трьох групах пацієнтів і мав незначний вплив на бал EDSS (у пацієнтів, з балом 7, 6,5 і 5,5). При обчисленні розміру ефекту виявлено, що зміни були мінімальними і не перевищували 0,16, що ми можемо

інтерпретувати як низький вплив на загальну оцінку інвалідизації хворого. Зниження бала EDSS відбулося не за рахунок зменшення парезу (бали у пірамідній FS не змінювалися), а за рахунок покращення ходи (Ambulation). Тому зміни ходи пацієнтів ми оцінили додатково у трьох групах пацієнтів. Показники розміру ефекту Гласа і Коена були дещо вищими, але все рівно залишалися на рівні від низького до середнього розміру ефекту (до 0,2 для баклофена і мідокалму – розмір ефекту нижче середнього, до 0,1 – низький розмір ефекту).

Також антиспастичні препарати мали виражений вплив на показник М-амплітуди у пацієнтів, що отримували мускомед (показники Коена і Гласа більше 0,8). Найбільший ефект при лікуванні мускомедом спостерігався у ділянці зап'ястка, менший ефект у ділянці щиколотки та найменший у ділянці коліна.

Всі антиспастичні препарати мали непрямий вплив на якість життя, втому і біль. При застосуванні всіх препаратів вплив на якість життя був сильним, тобто можна зробити висновок, що антиспастичні препарати достовірно покращують якість життя пацієнтів вже через 10 днів після початку лікування. Через 2 місяці від початку лікування показники шкали якості життя майже не змінилися у кращий бік, але не знизилися до початкових показників до лікування. Вплив на баклофену на показники шкали VAS був сильним, а мідокалм і мусомед мали ефект нижче середнього (показники Коена і Гласа менше 0,5). Застосування мідокалму має сильний ефект на показники втоми (більше 0,8). Мускомед і баклофен мають ефекти нижче середнього. Також антиспастичні препарати змінили на краще показники тестів 9-NPT і T25-FW і залишалися незмінними через 2 місяці після лікування.

Результати власних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Домрес Н. В. (2020) Оцінка впливу антиспастичної терапії у хворих на розсіяний склероз за результатами клініко-нейрофункціонального, нейрофізіологічного та нейропсихологічного дослідження. *Український вісник психоневрології*. 28, 4 (105), 18-24. DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V28-is4-2020-3>

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

РС – широко розповсюджене автоімунне захворювання ЦНС, яке є за даними ВООЗ найбільш частою, не пов'язаною з травмою, причиною інвалідизації молодих людей. У сучасній неврології проблема ранньої діагностики проблема ранньої діагностики та виявлення уражень тих систем и симптомів, що сприяють ранній інвалідизації та оптимізація лікування є надзвичайно актуальною [3, 7, 132].

Одним з основних симптомів, що сприяє ранній інвалідизації хворих на РС є спастичність. За результатами опитування Північно-Американського Дослідницького Консорціуму за реєстром РС (NARCOMS) спастичність зустрічається у 60-80% хворих на РС. Спастичний парез впливає на функції нервової системи та рівень інвалідизації за розширеною шкалою оцінки інвалідизації EDSS [28, 83]. В рутинній практиці рівень спастичності вимірюється при визначенні ступеня порушень у пірамідній функціональній системі та рівня загального бала за шкалою EDSS [100, 102], а в лікарській практиці практично не застосовуються шкали вимірювання спастичності. Недостатньо вивченими є особливості клінічних проявів спастичності у хворих різних типів перебігу при РС, в залежності від тривалості захворювання та вікових категорій, статі. Також потребує вивчення взаємозв'язок бала EDSS та спастичності, зокрема зв'язок між змінами у пірамідній функціональній системі і порушенням функції тазових органів і спастичністю. Необхідним є визначення взаємозв'язків клінічних даних, що відображають рівень середньої та сумарної спастичності у хворих на РС, із результатами нейрофізіологічного (ЕНМГ), нейрофункціонального (тести 9-NPT та T25-FW), нейровізуалізаційного дослідження (МРТ) та шкал оцінки якості життя (EQ-5D), болю (VAS) та втоми (MFIS).

У зв'язку з актуальністю теми та невирішеними проблемами ранньої діагностики спастичності при РС, необхідністю визначення ранніх інструментальних індикаторів спастичності, прогностично несприятливих факторів розвитку високого рівня спастичності та оптимізації лікування було проведено дане дослідження.

Метою даного дослідження було удосконалення критеріїв діагностики, та оптимізація лікування спастичності у хворих на РС на підставі комплексного клініко-неврологічного, електронейрофізіологічного, нейрофункціонального, нейропсихологічного та магнітно-резонансно-томографічного дослідження.

Нами обстежено 120 хворих з клінічно достовірним діагнозом РС, які перебували на стаціонарному лікуванні в Київському міському центрі розсіяного склерозу. Діагноз РС встановлювався з використанням міжнародних критеріїв McDonald et al., 2017 [176]. Серед обстежених пацієнтів у 100 були виявлені ознаки спастичності, що складало 83% від загальної кількості обстежених. Хворі з виявленими ознаками спастичності були включені у групу дослідження. Хворі без ознак спастичності склали групу порівняння.

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

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

За результатами проведеного дослідження найбільші значення середньої і сумарної спастичності були зареєстровані у хворих з ВПРС: $1,87 \pm 0,13$ бала і

15,46 ± 0,98 бала відповідно (p<0,01). Найменші для хворих із РРРС 1,64 ± 0,1 бала та 10,43 ± 0,55. Для хворих із ППРС показники займали проміжне значення – 1,87 ± 0,2 та 10,43 ± 1,6 (p<0,01). Різниця показників в групах різної тривалості захворювання була недостовірною, хоча мала тенденцію до зростання від 1,38 ± 0,19 бала при тривалості захворювання 1–9 років до 2,42 ± 0,16 бала при тривалості захворювання 20–40 років. В той же час, максимальні значення середньої спастичності у пацієнтів з РС були 3,0 бала. Вони були зареєстровані у пацієнтів різної тривалості захворювання – 9, 19 та 40 років. Тобто темпи розвитку спастичності у пацієнтів на РС були різними. В той же час рівень сумарної спастичності хворих достовірно (p=0,0001) збільшувався зі збільшенням терміну захворювання від 9,2 ± 0,83 бала при тривалості захворювання 1–9 років до 15,97 ± 1,38 бала при тривалості 20–40 років.

Проведений аналіз корелятивних зв'язків рівня спастичності в залежності від типу перебігу, тривалості захворюваності та віку показав, що найвищий рівень корелятивного зв'язку сумарної спастичності – прямий середній ($r_s = 0,515$; p<0,05) – було виявлено з віком пацієнтів. При оцінюванні рівня середньої спастичності в різних вікових категоріях виявили достовірну різницю (p=0,0017) середніх показників в різних вікових категоріях.

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

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

Результати дослідження показали, що рівень сумарної і спастичності у хворих з РС взаємозв'язаний з рівнем інвалідизації і статистично достовірно збільшується у хворих вираженого ступеня інвалідизації та має прямий середній корелятивний зв'язок зі ступенем EDSS (0,684, <0,0001). Серед функціональних систем, з якими найбільше пов'язана спастичність, пірамідна та тазова

демонстрували найсильніші кореляції – ($r_s = 0,712$; $p < 0,05$ та $0,666$; $p < 0,05$ відповідно. Середня спастичність була найбільшою була у розгиначах коліна для хворих з РРРС – $2,49 \pm 0,19$ бала, а найменшою – у хворих з РРРС для згиначів стопи – $1,08 \pm 0,06$.

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

Результати нейрофункціонального дослідження показали, що пацієнти, які витрачали найбільше часу для виконання T25-FW оцінки функції нижніх кінцівок (31-67 с), мали найбільший середній і сумарний бал спастичності -- відповідно $5,29 \pm 0,15$ і $13,39 \pm 0,76$ бала. Швидкість виконання нейрофункціонального тесту T25-FW достовірно зменшувалася за критерієм Краскела–Уолліса в групах швидкості виконання тесту 6-15 с зі зростанням сумарної спастичності від $9,08 \pm 0,93$ до $13,39 \pm 0,76$ в групі виконання тесту 31 - 67 с ($p = 0,0011$). Для середньої спастичності виявляли тенденцію до зменшення швидкості виконання виконання тесту, але статистично не достовірну ($p = 0,4019$). За результатами проведених досліджень кореляційний зв'язок між рівнем сумарної спастичності та тестом T25-FW був прямим слабким і складав $r_s = 0,454$ ($p < 0,05$). Кореляційний зв'язок між тестом T25-FW та рівнем середньої спастичності мав менші значення був прямим слабким, але статистично достовірним, складав $r_s = 0,209$ ($p < 0,05$).

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

Аналіз взаємозв'язків нейропсихологічного дослідження (VAS, MFIS, EQ-5D) з рівнем спастичності виявив середні кореляційні зв'язки з рівнем сумарної спастичності для опитувальників MFIS та EuroQoI та слабкі кореляційні зв'язки з рівнем середньої спастичності. Для опитувальника болю VAS кореляційний зв'язок у обох випадках була прямим слабким, але статистично достовірним.

Кореляційно-регресійний аналіз виявив, для нейрофункціональних тестів з рівнем сумарного бала спастичності коефіцієнт детермінації був меншим – тест 25-футової ходи ($D = 20,6\%$), тест з 9 отворами (9-НРТ) ($D = 16,7\%$), шкали EuroQoI ($D = 28,8\%$) та MFIS ($D = 30,8\%$). Найменший коефіцієнт детермінації мала шкала VAS ($D = 1,9\%$).

За результатами стимуляційної ЕНМГ дослідили функціональний стан волокон у хворих зі спастичністю. У пацієнтів із РС різного рівня спастичності було виявлено достовірне зниження амплітуди М-відповіді при дослідженні як верхніх, так і нижніх кінцівок, що може означати зменшення кількості м'язових волокон, що беруть участь у генерації М-відповіді внаслідок порушення проведення по частині аксонів. Амплітуда М-відповіді достовірно знижувалася у пацієнтів з більшим сумарним балом спастичності у всіх точках стимуляції – зап'ястя ($9,85 \pm 0,58$ мВ; $p < 0,03$), ліктя ($4,27 \pm 0,42$ мВ; $p < 0,01$), пахви ($6,05 \pm 0,78$ мВ; $p < 0,01$). Також зареєстровано достовірне зменшення амплітуди М-відповіді в точці стимуляції щиколотки в групі пацієнтів з більшим сумарним балом спастичності з $13,73 \pm 1,21$ мВ (4–12 балів) до $8,68 \pm 1,06$ (13–24 бала) ($p = 0,003$) та коліна з $25,21 \pm 14,49$ (4–12 балів) до $3,17 \pm 0,80$ (13–24 бала) ($p = 0,03$). Тобто даний показник є найбільш чутливим індикатором ранніх проявів спастичності. Його зміни реєструвалися у пацієнтів з мінімальними клінічними проявами спастичності і при відсутності клінічних проявів спастичності у верхніх кінцівках та при наявності спастичності на нижніх кінцівках. Показники М-латентності достовірно збільшувалися у хворих зі спастичністю на верхніх кінцівках у двох точках стимуляції ($p > 0,01$), зміни на нижніх кінцівках були не достовірними.

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

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

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

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

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

Серед нейровізуалізаційних чинників, ймовірність впливу яких на швидкість розвитку спастичності у хворих на РС, визначали загальну кількість T2-вогнищ у

головному мозку, кількість T1-вогнищ у головному мозку та наявність вогнищ у спинному мозку.

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

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

Наявність ≥ 14 T2-вогнищ в головному мозку підвищувало ризик відношення шансів розвитку високого рівня спастичності > 12 балів (OR (95% ДІ) = 10,2 (3,2-32,2), ($p=0,0001$)) (табл. 6.1.5). При оцінці прогностичного значення розмірів осередків виявлено, що наявність ≥ 7 T2-вогнищ > 3 мм в головному мозку підвищувало ризик відношення шансів розвитку високого рівня спастичності > 12 балів (OR (95% ДІ) = 3,1 (10,2 (3,2-32,2), ($p=0,007$)). Ризик розвитку спастичності > 12 балів підвищувався в разі наявності ≥ 7 T1-вогнищ у головному мозку (OR (95% ДІ) = 3,5 (1,5-8,1), ($p=0,003$)).

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

Проведено оцінку ефективності лікування засобами антиспастичної терапії в трьох групах лікування із застосуванням мускомеду (тіоколікозиду), толперизону (мідокалму), баклофену. У трьох групах пацієнтів достовірно знижувався як середній, так і загальний бал спастичності. Коефіцієнти Коена і Гласа для середньої і сумарної спастичності при оцінці даних показників до і через 10 днів після початку лікування перевищували 0,8, тобто розмір ефекту був сильним у всіх трьох групах лікування. Найсильнішим був розмір ефекту при застосуванні мускомеду (Cohen's $d = 2,69$, Glass's $\delta = 2,37$, $p < 0,05$) і баклофену (Cohen's $d = 2,69$, Glass's $\delta = 2,37$, $p < 0,05$), при застосуванні мідокалму розмір ефекту був меншим, але також сильним (Cohen's $d = 2,4$, Glass's $\delta = 1,97$, $p < 0,05$). Показники спастичності залишалися сталими через 10 днів і через 2 місяці від початку лікування. У пацієнтів з вираженою спастичністю не вдалося досягти нульового бала спастичності (відсутність спастичності) навіть при лікуванні максимально допустимими дозами препаратів. У виборі дозі ми керувалися не тільки об'єктивними даними (зниження бала спастичності за шкалою EDSS), а і самопочуттям пацієнта. При значному зниженні спастичності хворі відчували більшу слабкість у кінцівках, скаржились на погіршення ходи. Тому у таких випадках ми не підвищували дозу для максимально можливого комфорту пацієнта. Сім пацієнтів із 68 (10,2%) відзначали, що при значному зниженні спастичності вони відчують більшу невпевненість при ході, слабкість у кінцівках, тому дозування препарату знижувалося до комфортного для них рівня. При цьому вираженість спастичності збільшувалася, але за рахунок помірно підвищеного тонусу кінцівка могла краще виконувати свою функцію. Це відповідає даним літератури (Alonso, R. J. et al, 1991; Barnes, M. P. et al, 2003; Izquierdo G., 2017).

Оскільки антиспастичні препарати впливають на спастичність, яка включається в оцінку інвалідності за шкалою EDSS, було досліджено зміни балів цієї шкали до і після лікування. При обчисленні розміру ефекту виявлено, що зміни були мінімальними і не перевищували 0,16, що ми можемо інтерпретувати як низький вплив на загальну оцінку інвалідизації хворого. Зниження бала EDSS було

не зарахунок зменшення парезу (бали у пірамідній FS практично не змінювалися), а за рахунок покращення ходи (показник Ambulation). Тому зміни ходи пацієнтів ми оцінили додатково у трьох групах пацієнтів. Показники розміру ефекту Гласа і Коена були дещо вищими, але все рівно залишалися на рівні від низького до середнього розміру ефекту (до 0,2 для баклофена і мідокалму – розмір ефекту нижче середнього, до 0,1 – низкий розмір ефекту).

Також ми проводили оцінку електронеуроміографічних показників до і після лікування у 20 хворих, що отримували тіоколхікозид. Оскільки попередній аналіз показав, що найбільше змінюється показник М-відповіді при зростанні спастичності, ми проаналізували, як зміниться цей показник під впливом антиспастичних препаратів. Було виявлено сильний розмір ефекту (більше 0,8). Показник Cohen's d для амплітуди М-відповіді дорівнює для зап'ястя — 2,2, для щиколотки — 1,97, для коліна — 1,29; показник Glass's delta для амплітуди М-відповіді дорівнює для зап'ястя — 4,17, для щиколотки — 2,24, для коліна — 1,44. Тобто, можна зробити висновок, що найбільший ефект при лікуванні мускомедом спостерігався у ділянці зап'ястка, менший ефект у ділянці щиколотки та найменший у ділянці коліна.

Було оцінено вплив антиспастичних препаратів на втому, біль і якість життя з аналізом показників шкал EQ-5D, VAS, MFIS. Після обчислення розміру ефекту виявлено, що: показник Cohen's d для якості життя за опитувальником EQ-5D дорівнює для мускомеду — 0,07, для мідокалму — 0,92, для баклофену — 0,69; показник Glass's delta для якості життя дорівнює для мускомеду — 0,06, для мідокалму — 0,77, для баклофену — 0,86. Розмір ефекту для мідокалму та баклофену є приблизно однаковим і оцінюється як сильний (більше 0,8), а для мускомеду є мінімальним (нижче 0,1). При оцінці пацієнтами якості життя за шкалою від 0% до 100% показник Cohen's d склав для мускомеду — 1,59, для мідокалму — 1,36, для баклофену — 0,76; показник Glass's delta для якості життя дорівнює для мускомеду — 1,57, для мідокалму — 1,34, для баклофену — 0,95. При застосуванні всіх препаратів вплив на якість життя був сильним, тобто можна

зробити висновок, що антиспастичні препарати достовірно покращують якість життя пацієнтів вже через 10 днів після початку лікування. Через 2 місяці від початку лікування показники шкали якості життя майже не змінилися у кращий бік, але не знизилися до попереднього рівня.

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

Показник Cohen's d для оцінки відчуття втоми за шкалою MFIS дорівнює для мускомеду — 0,39, для мідокалму — 1,03, для баклофену — 0,33; показник Glass's delta для якості життя дорівнює для мускомеду — 0,29, для мідокалму — 0,77, для баклофену — 0,29. Отже, застосування мідокалму має сильний ефект на показники втоми (більше 0,8). Мускомед і баклофен мають ефекти нижче середнього.

Через 2 місяці від початку лікування показники болю і втоми життя дещо змінилися, але різниця показників відмітками 10 днів і 2 місяці була недостовірною. Тим не менше, показники не знизилися до рівнів, що були до лікування. Тобто ми можемо зробити висновок, що ефект від лікування був сталим.

Також ми оцінювали показники тестів T25-FW і 9-NPT до і після лікування. Після обчислення розміру ефекту виявлено, що: показник Cohen's d для тесту T25-FW дорівнює для мускомеду — 0,51, для мідокалму — 0,42, для баклофену — 0,59; показник Glass's delta для якості життя дорівнює для мускомеду — 0,43, для мідокалму — 0,37, для баклофену — 0,52. Розміри ефектів від застосування баклофену і мускомеду ми оцінюємо як середні (вони розміщуються у діапазоні від 0,5 до 0,79), а розміру ефекту від застосування мідокалму ми оцінюємо як нижче середнього. Через 2 місяці пацієнти продовжили лікування, і показники тестів

залишалися приблизно на одному рівні. Різниця показників на етапі 10-денного спостереження майже не відрізнялася від показників на етапі 2-місячного спостереження. Тобто ми можемо зробити висновок, що розмір ефекту був сталим, ефект від лікування був тривалим, оскільки показники не знизилися до тих, що були до лікування.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі здійснено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної проблеми сучасної неврології – удосконалено критерії ранньої діагностики спастичності при РС, визначено ранні індикатори спастичності та предиктори розвитку вираженої спастичності, на підставі комплексного клініко-неврологічного, електронеурофізіологічного і магнітно-резонансно-томографічного дослідження та оптимізовано лікування засобами антиспастичної терапії.
2. Найбільші значення середньої та сумарної спастичності спостерігаються у хворих з ВПРС ($p < 0,05$) і у пацієнтів старшого віку ($1,99 \pm 0,11$ та $14,2 \pm 0,81$ відповідно; $p < 0,0001$). Максимальні значенні середньої спастичності (3,0 бали) виявлені в групах різної тривалості захворювання. Найбільший вплив на рівень сумарного бала спастичності спричиняють рівень загального EDSS (коефіцієнт детермінації $D=42,1\%$), рівень порушень у пірамідній FS ($D=50,7\%$) і тазовій FS ($D=44,4\%$). Пірамідна та тазова FS демонстрували найсильніші кореляції з сумарною спастичністю – $r_s = 0,712$; $p < 0,05$ та $0,666$ відповідно ($p < 0,05$).
3. Швидкість виконання нейрофункціональних тестів верхніми і нижніми кінцівками (9-NPT, T25-FW) достовірно знижується відповідно до підвищення рівня спастичності ($D=16,7\%$, $D=20,6\%$ відповідно). Нейропсихологічне дослідження (VAS, MFIS, EuroQol) у хворих РС зі спастичністю виявило достовірний середній кореляційний взаємозв'язок з рівнем сумарної спастичності для опитувальників MFIS ($r_s = 0,555$, $p < 0,05$) та EuroQol ($r_s = 0,530$; $p < 0,05$ та $r_s = -0,583$; $p < 0,05$) та слабкий з опитувальником болю VAS ($r_s = 0,192$, $p < 0,05$). Якість життя достовірно знижується, втома достовірно підвищується, а рівень болю зростає при підвищенні бала спастичності.
4. Основним електрофізіологічним індикатором ранніх проявів спастичності м'язів верхніх і нижніх кінцівок у хворих на РС є зниження амплітуди M-

відповіді ($p < 0,01$). Прогностичне значення розвитку високого бала спастичності (>12 балів) має зменшення М-амплітуди М-амплітуди F-хвилі на коліні $OR = 3,3$ (95% ДІ від 1,2 до 9,2), ($p = 0,021$), М-амплітуди F-хвилі на щиколотці $< 10,0$ мВ $OR = 4,5$ (95% ДІ від 1,8 до 11,5), ($p = 0,001$). Пізній електрофізіологічний феномен F-амплітуда середня знижується відповідно до росту спастичності у нижніх кінцівках у пацієнтів із РС ($p < 0,05$).

5. Розвиток спастичності у хворих на РС достовірно залежить від наявності вогнищ у спинного мозку ($F = 1,67$; $p = 0,049$), кількості T2-вогнищ у головному мозку > 20 ($F = 2,23$; $p = 0,00013$) та кількість T1-вогнищ у головному мозку ($F = 1,93$; $p = 0,0054$). Прогностичне значення для розвитку високого бала сумарної спастичності (> 12 балів) за методом відношення шансів є локалізація вогнищ в перивентрикулярній ділянці головного мозку $OR = 3,7$ (95% ДІ від 1,5 до 8,8), ($p = 0,003$) та спинному мозку $OR = 3,4$ (95% ДІ від 1,4 до 8,4), ($p = 0,006$).
6. Препарати антиспастичної терапії достовірно зменшують сумарний бал спастичності за шкалою Ешворта – у групі тіоколікозиду цей показник склав $4,93 \pm 2,48$ ($p < 0,05$), толперизону – $6,29 \pm 2,39$ ($p < 0,05$), баклофену — $8,15 \pm 2,8$ ($p < 0,05$). Під впливом лікування достовірно підвищуються показники М-відповіді, переважно у ділянці зап'ястка, щиколотки і коліна (показники Коена і Гласа більше 0,8, $p < 0,05$). Сильний розмір ефекту (Cohen's d, Glass's delta $> 0,8$) з покращенням якості життя спостерігається при застосуванні всіх препаратів, зменшенням втоми при застосуванні мідокалму і зменшенням болю при застосуванні баклофену ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

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

1. Рання діагностика спастичності хворих на РС повинна проводитися з урахуванням клінічних, нейрофункціональних, нейропсихологічних, нейрофізіологічних та нейровізуалізаційних методів обстеження.
2. Нейрофункціональні методи T25-FW і 9-NPT верхніх і нижніх кінцівок можуть бути додатковими методами дослідження, що допомагають ранній діагностиці спастичності.
3. Нейропсихологічні тести VAS, MFIS, EQ-5D дозволяють точніше оцінити стан хворого із спастичністю та підібрати більш індивідуалізоване лікування і досягнути кращого результату із застосуванням засобів антиспастичної терапії.
4. Наявність осередків у спинному мозку та у перивентрикулярній зоні головного мозку є прогностично несприятливими для розвитку високого бала спастичності.
5. Зниження M-відповіді амплітуди є раннім нейрофізіологічним індикатором спастичності навіть без наявності клінічних ознак.
6. Метою лікування не є зниження спастичності за шкалою Ешворта до нульового рівня. Основним завданням антиспастичної терапії є допомога хворому і поліпшення його стану, а саме – покращення функції верхніх та

нижніх кінцівок, ходи, підвищення якості життя, зниження рівня болю і спазмів, зниження рівня втоми.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бархатова В.П., Пантелеева Е.А., Алферова В.П. и соавт. (2007) Нейротрансмиттерные механизмы двигательных нарушений при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии*, 107(2). 43–48.
2. Батышева Т.Т., Бойко А.М., Маневич Т.М. и соавт. (2004). Медикаментозное лечение и реабилитация двигательных нарушений при рассеянном склерозе. Миклош.
3. Гусев Е.И., Гехт А.Б. (1999). Спастичность. *Русский медицинский журнал*. 7(12), 45–47.
4. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. (2011) Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Миклош.
5. Дамулин И.В. (2003). Синдром спастичности и основные направления его лечения. *Журнал неврологии и психиатрии*, 12, 4–9.
6. Мяловицька О. (2015) Сучасні уявлення про механізми розвитку, діагностику та лікування втоми у хворих на розсіяний склероз (огляд літератури). *Український вісник психоневрології*, 12–83.
7. Завалишин И.А., Бархатова В.П., Шитикова И.Е. (2009). Спастический парез *Рассеянный склероз*, 436–455.
8. Завалишин И.А., Стойда Н.И., Шитикова И.Е. (2005). Клиническая характеристика синдрома верхнего мотонейрона *Синдром верхнего мотонейрона*, 11–54.
9. Ивко О.Л., Прахова Л.Н., Цветкова Т.Л. и соавт. (2007). Особенности двигательных нарушений при рассеянном склерозе и способы их медикаментозной коррекции. *Нейроиммунология*, 1(2), 37–45.
10. Камчатнов П.Р. (2009). Спастичность — современные подходы к терапии. *Русский медицинский журнал*, 849, 26–29.
11. Кобись Т.О. (2016) Перебіг та прогнозування активності демієлінізуючого процесу у хворих на розсіяний склероз та шляхи її корекції: автореф. дис. д-ра мед. наук, Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика.

12. Компендиум — лекарственные препараты. Под редакцией В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. (2009). Морион.
13. Копчак О.О. (2019) Особенности когнитивных нарушений у больных на рассеянный склероз. *Міжнародний неврологічний журнал*, 1, 42–50.
14. Пантелеева Е.А. Бархатова В.П. Алфёрова В.П. и соавт. (2007). Нейротрансмиттерные механизмы двигательных нарушений при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова*, 2, 43–47.
15. Пантелеева Е.А., Бархатова В.П., Завалишин И.А. (2009). Спастический парез при рассеянном склерозе: клинические, нейрофизиологические и биохимические аспекты. *Неврологический журнал*, 5, 56–59.
16. Соколова Л. И. (2016). Розсіяний склероз: історичний нарис і науково-практичний розвиток проблеми. *Неврологія, Психіатрія, Психотерапія*. 1 (36).
17. Реброва О.Ю. (2002). Статистический анализ медицинских данных. М.: *МедиаСфера*.
18. Супонева Н.А., Юсупова Д.Г. Ильина К.А. и соавт. (2020). Валидация Модифицированной шкалы Эшворта (Modified Ashworth Scale) в России. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 14(1), 89–96.
19. Хатькова М. Клинические рекомендации: Очаговое повреждение головного мозга у взрослых: синдром спастичности. 2017. 95 с.
20. Чуприна Г.М., Свиридова Н.К., Труфанов Є.О. і соавт. (2016) Розсіяний склероз: підходи до лікування в історичному аспекті (клінічна лекція, продовження). *Східно-європейський неврологічний журнал*, 4, 4–10
21. Alibiglou L., Rymer W. Z., Harvey, R. L., & Mirbagheri, M. M. (2008). The relation between Ashworth scores and neuromechanical measurements of spasticity following stroke. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 5, 18. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-5-18>.
22. Alonso, A., & Hernán, M. A. (2008). Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*, 71(2), 129–135. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000316802.35974.34>.
23. Alonso, R. J., & Mancall, E. L. (1991). The clinical management of spasticity.

- Seminars in neurology*, 11(3), 215–219. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1041224>.
24. Anwar, K., & Barnes, M. P. (2009). A pilot study of a comparison between a patient scored numeric rating scale and clinician scored measures of spasticity in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*, 24(4), 333–340. <https://doi.org/10.3233/NRE-2009-0487>.
 25. Armutlu, K., Meriç, A., Kirdi, N., Yakut, E., & Karabudak, R. (2003). The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on spasticity in multiple sclerosis patients: a pilot study. *Neurorehabilitation and neural repair*, 17(2), 79–82. <https://doi.org/10.1177/0888439003017002001>.
 26. Ashworth B. (1964). Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. *The Practitioner*, 192, 540–542.
 27. Ayromlou, H., Mohammad-Khanli, H., Yazdchi-Marandi, M., Rikhtegar, R., Zarrintan, S., Golzari, S. E., & Ghabili, K. (2013). Electrodiagnostic evaluation of peripheral nervous system changes in patients with multiple sclerosis. *The Malaysian journal of medical sciences : MJMS*, 20(4), 32–38.
 28. Bajaj, P., Arendt-Nielsen, L., Madeleine, P., & Svensson, P. (2003). Prophylactic tolperisone for post-exercise muscle soreness causes reduced isometric force--a double-blind randomized crossover control study. *European journal of pain (London, England)*, 7(5), 407–418. [https://doi.org/10.1016/S1090-3801\(02\)00145-3](https://doi.org/10.1016/S1090-3801(02)00145-3).
 29. Balantrapu, S., Sandroff, B. M., Sosnoff, J. J., & Motl, R. W. (2012). Perceived impact of spasticity is associated with spatial and temporal parameters of gait in multiple sclerosis. *ISRN neurology*, 2012, 675431. <https://doi.org/10.5402/2012/675431>.
 30. Barnes, M. P., Kent, R. M., Semlyen, J. K., & McMullen, K. M. (2003). Spasticity in multiple sclerosis. *Neurorehabilitation and neural repair*, 17(1), 66–70. <https://doi.org/10.1177/0888439002250449>.
 31. Basmajian J. V. (1975). Lioresal (baclofen) treatment of spasticity in multiple sclerosis. *American journal of physical medicine*, 54(4), 175–177..

32. Basmajian, J. V., & Yucel, V. (1974). Effects of a GABA--derivative (BA-34647) on spasticity. Preliminary report of a double-blind cross-over study. *American journal of physical medicine*, 53(5), 223–228..
33. Beer, S. (2014). Management of spasticity in multiple sclerosis (MS). Retrieved December 09, 2020, from <https://www.excedmed.org/ms-alumni/resources/management-spasticity-multiple-sclerosis-ms>.
34. Balci B. P. (2018). Spasticity Measurement. *Noro psikiyatri arsivi*, 55(Suppl 1), S49–S53. <https://doi.org/10.29399/npa.23339>.
35. Beard, S., Hunn, A., & Wight, J. (2003). Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. *Health technology assessment (Winchester, England)*, 7(40), iii–111. <https://doi.org/10.3310/hta7400>.
36. Bethoux, F., & Bennett, S. (2011). Evaluating walking in patients with multiple sclerosis: which assessment tools are useful in clinical practice?. *International journal of MS care*, 13(1), 4–14. <https://doi.org/10.7224/1537-2073-13.1.4>.
37. Bhimani, R. H., McAlpine, C. P., & Henly, S. J. (2012). Understanding spasticity from patients' perspectives over time. *Journal of advanced nursing*, 68(11), 2504–2514. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2012.05949.x>.
38. Biering-Sørensen, F., Nielsen, J. B., & Klinge, K. (2006). Spasticity-assessment: a review. *Spinal cord*, 44(12), 708–722. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101928>.
39. Bohannon, R. W., & Smith, M. B. (1987). Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Physical therapy*, 67(2), 206–207. <https://doi.org/10.1093/ptj/67.2.206>.
40. Bowden, M., & Stokic, D. S. (2009). Clinical and neurophysiologic assessment of strength and spasticity during intrathecal baclofen titration in incomplete spinal cord injury: single-subject design. *The journal of spinal cord medicine*, 32(2), 183–190. <https://doi.org/10.1080/10790268.2009.11760770>.
41. Brar, S. P., Smith, M. B., Nelson, L. M., Franklin, G. M., & Cobble, N. D. (1991). Evaluation of treatment protocols on minimal to moderate spasticity in multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 72(3), 186–189.
42. Brashear, A., & Elovic, E. (2011). Spasticity: Diagnosis and management. *New*

York: Demos Medical Pub.

43. Burne, J. A., Carleton, V. L., & O'Dwyer, N. J. (2005). The spasticity paradox: movement disorder or disorder of resting limbs?. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 76(1), 47–54. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.034785>.
44. Burridge, J. H., Wood, D. E., Hermens, H. J., Voerman, G. E., Johnson, G. R., van Wijck, F., Platz, T., Gregoric, M., Hitchcock, R., & Pandyan, A. D. (2005). Theoretical and methodological considerations in the measurement of spasticity. *Disability and rehabilitation*, 27(1–2), 69–80. <https://doi.org/10.1080/09638280400014592>.
45. Cartlidge, N. E., Hudgson, P., & Weightman, D. (1974). A comparison of baclofen and diazepam in the treatment of spasticity. *Journal of the neurological sciences*, 23(1), 17–24. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(74\)90137-3](https://doi.org/10.1016/0022-510x(74)90137-3).
46. Cendrowski, W., & Sobczyk, W. (1977). Clonazepam, baclofen and placebo in the treatment of spasticity. *European neurology*, 16(1-6), 257–262. <https://doi.org/10.1159/000114906>.
47. Coghe, G., Pau, M., Corona, F., Frau, J., Lorefice, L., Fenu, G., Spinicci, G., Mamusa, E., Musu, L., Massole, S., Massa, R., Marrosu, M. G., & Cocco, E. (2015). Walking improvements with nabiximols in patients with multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 262(11), 2472–2477. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7866-5>.
48. Collin, C., Ehler, E., Waberszinek, G., Alsindi, Z., Davies, P., Powell, K., Notcutt, W., O'Leary, C., Ratcliffe, S., Nováková, I., Zapletalova, O., Píková, J., & Ambler, Z. (2010). A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurological research*, 32(5), 451–459. <https://doi.org/10.1179/016164109X12590518685660>.
49. Collin, C., Duncombe, P., Stott, C., & Wade, D. T. (2010). Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 16(6), 707–714. <https://doi.org/10.1177/1352458510367462>.

50. Collin, C., Davies, P., Mutiboko, I. K., Ratcliffe, S., & Sativex Spasticity in MS Study Group (2007). Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *European journal of neurology*, *14*(3), 290–296. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01639.x>.
51. Crayton, H. J., & Rossman, H. S. (2006). Managing the symptoms of multiple sclerosis: a multimodal approach. *Clinical therapeutics*, *28*(4), 445–460. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.04.005>.
52. Damiano, D. L., Quinlivan, J. M., Owen, B. F., Payne, P., Nelson, K. C., & Abel, M. F. (2002). What does the Ashworth scale really measure and are instrumented measures more valid and precise?. *Developmental medicine and child neurology*, *44*(2), 112–118. <https://doi.org/10.1017/s0012162201001761>.
53. Danner S.M., Dimitrijevic M.R. (2012). Spasticity: Pathophysiology and Neural Control. In: Kusumastuti, P. And Tular, A. B. M. (eds.) 3rd Asia-Oceanian Conference of Physical and Rehabilitation Medicine in Conjunction with XI Annual Scientific of Indonesian Association of Physical Medicine and Rehabilitation, 9-15. Bologna, Italy.
54. Dietz, V., & Sinkjaer, T. (2007). Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics. *The Lancet. Neurology*, *6*(8), 725–733. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70193-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70193-X).
55. Drakonaki, E. E., Allen, G. M., & Wilson, D. J. (2012). Ultrasound elastography for musculoskeletal applications. *The British journal of radiology*, *85*(1019), 1435–1445. <https://doi.org/10.1259/bjr/93042867>.
56. Drory, V. E., Neufeld, M. Y., & Korczyn, A. D. (1993). F-wave characteristics following acute and chronic upper motor neuron lesions. *Electromyography and clinical neurophysiology*, *33*(7), 441–446..
57. Dulin, J., Kovács, L., Ramm, S., Horvath, F., Ebeling, L., & Kohnen, R. (1998). Evaluation of sedative effects of single and repeated doses of 50 mg and 150 mg tolperisone hydrochloride. Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry*, *31*(4), 137–142. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979315>.

58. Emre, M., Leslie, G. C., Muir, C., Part, N. J., Pokorny, R., & Roberts, R. C. (1994). Correlations between dose, plasma concentrations, and antispastic action of tizanidine (Sirdalud). *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *57*(11), 1355–1359. <https://doi.org/10.1136/jnnp.57.11.1355>.
59. EuroQol Group (1990). EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*, *16*(3), 199–208. [https://doi.org/10.1016/0168-8510\(90\)90421-9](https://doi.org/10.1016/0168-8510(90)90421-9).
60. Feldman, R. G., Kelly-Hayes, M., Conomy, J. P., & Foley, J. M. (1978). Baclofen for spasticity in multiple sclerosis. Double-blind crossover and three-year study. *Neurology*, *28*(11), 1094–1098. <https://doi.org/10.1212/wnl.28.11.1094>.
61. Fellows, S. J., Dömges, F., Töpfer, R., Thilmann, A. F., & Noth, J. (1993). Changes in the short- and long-latency stretch reflex components of the triceps surae muscle during ischaemia in man. *The Journal of physiology*, *472*, 737–748. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1993.sp019970>.
62. Fischer J.S. Jak A.J. Kniker J.E. (1999). *Administration and scoring manual for the Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC)*. New York: Demos.
63. Fisk, J. D., Brown, M. G., Sketris, I. S., Metz, L. M., Murray, T. J., & Stadnyk, K. J. (2005). A comparison of health utility measures for the evaluation of multiple sclerosis treatments. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *76*(1), 58–63. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.017897>.
64. Flachenecker, P., Henze, T., & Zettl, U. K. (2014). Spasticity in patients with multiple sclerosis--clinical characteristics, treatment and quality of life. *Acta neurologica Scandinavica*, *129*(3), 154–162. <https://doi.org/10.1111/ane.12202>.
65. From, A., & Heltberg, A. (1975). A double-blind trial with baclofen (Lioresal) and diazepam in spasticity due to multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*, *51*(2), 158–166. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1975.tb01366.x>.
66. Frohman, T. C., Castro, W., Shah, A., Courtney, A., Ortstadt, J., Davis, S. L., Logan, D., Abraham, T., Abraham, J., Remington, G., Treadaway, K., Graves, D., Hart, J., Stuve, O., Lemack, G., Greenberg, B., & Frohman, E. M. (2011). Symptomatic

- therapy in multiple sclerosis. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 4(2), 83–98. <https://doi.org/10.1177/1756285611400658>.
67. Gambi D, Rossini PM, Calenda G, Rosetti S, Langoni A. (1983) Dantrolene sodium in the treatment of spasticity caused by multiple sclerosis or degenerative myelopathies: a double-blind, crossover study in comparison with placebo. *Current Therapeutic Research*, 33, 835-840.
 68. Giovannoni G. (2018) Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *Curr Opin Neurol*, Jun;31(3):233-243, doi: 10.1097/WCO.0000000000000561
 69. Gracies J. M. (2005). Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. *Muscle & nerve*, 31(5), 552–571. <https://doi.org/10.1002/mus.20285>.
 70. Grana, E. A., & Kraft, G. H. (1994). Electrodiagnostic abnormalities in patients with multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 75(7), 778–782.
 71. Göksel Karatepe, A., Kaya, T., Günaydn, R., Demirhan, A., Ce, P., & Gedizlioğlu, M. (2011). Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue, and disability. *International journal of rehabilitation research. Internationale Zeitschrift für Rehabilitationsforschung. Revue internationale de recherches de readaptation*, 34(4), 290–298. <https://doi.org/10.1097/MRR.0b013e32834ad479>
 72. Gold, R., & Oreja-Guevara, C. (2013). Advances in the management of multiple sclerosis spasticity: multiple sclerosis spasticity guidelines. *Expert review of neurotherapeutics*, 13(12 Suppl), 55–59. <https://doi.org/10.1586/14737175.2013.865880>.
 73. Izquierdo G. (2017). Multiple sclerosis symptoms and spasticity management: new data. *Neurodegenerative disease management*, 7(6s), 7–11. <https://doi.org/10.2217/nmt-2017-0034>.
 74. Haselkorn, J. K., Balsdon Richer, C., Fry Welch, D., Herndon, R. M., Johnson, B., Little, J. W., Miller, J. R., Rosenberg, J. H., Seidle, M. E., & Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines (2005). Overview of spasticity management in multiple sclerosis. Evidence-based management strategies for spasticity treatment

in multiple sclerosis. *The journal of spinal cord medicine*, 28(2), 167–199.

75. Haselkorn J.K., Balsdon Richer, C., Fry Welch D., Herndon, R. M., Johnson, B., Little, J. W., Miller, J. R., Rosenberg, J. H., Seidle. (2005) Spasticity Management in Multiple Sclerosis Evidence-Based Management Strategies for Spasticity Treatment in Multiple Sclerosis. *The Journal of Spinal Cord Medicine*, 28:2, 173–199. <https://doi.org/10.1080/10790268.2005.11754545>.
76. Haugh, A. B., Pandyan, A. D., & Johnson, G. R. (2006). A systematic review of the Tardieu Scale for the measurement of spasticity. *Disability and rehabilitation*, 28(15), 899–907. <https://doi.org/10.1080/09638280500404305>.
77. Haus, J. M., Carrithers, J. A., Carroll, C. C., Tesch, P. A., & Trappe, T. A. (2007). Contractile and connective tissue protein content of human skeletal muscle: effects of 35 and 90 days of simulated microgravity and exercise countermeasures. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 293(4), R1722–R1727. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00292.2007>.
78. Hawker, K., Frohman, E., & Racke, M. (2003). Levetiracetam for phasic spasticity in multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 60(12), 1772–1774. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.12.1772>.
79. Hedley, D. W., Maroun, J. A., & Espir, M. L. (1975). Evaluation of baclofen (Lioresal) for spasticity in multiple sclerosis. *Postgraduate medical journal*, 51(599), 615–618. <https://doi.org/10.1136/pgmj.51.599.615>.
80. Heesen, C., Böhm, J., Reich, C., Kasper, J., Goebel, M., & Gold, S. M. (2008). Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 14(7), 988–991. <https://doi.org/10.1177/1352458508088916>.
81. Held J.P., Thiebaut J.B., & Thurel C. (2001) Traitement par Baclofen intrathécal de la spasticité et des spasmes en flexion/extension des lésions médullaires *Annales de réadaptation et de médecine physique*, 34(2), 679–686.
82. Hemmett, L., Holmes, J., Barnes, M., & Russell, N. (2004). What drives quality of life in multiple sclerosis?. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, 97(10), 671–676. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hch105>.

83. Hemmett L. (2005). Spasticity and quality of life of MS patients. *Neurology*. 48(3), 345–351.
84. Hirtz, D., Thurman, D. J., Gwinn-Hardy, K., Mohamed, M., Chaudhuri, A. R., & Zalutsky, R. (2007). How common are the "common" neurologic disorders?. *Neurology*, 68(5), 326–337. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252807.38124.a3>.
85. Hoang P.D. (2009). Spasticity and Multiple Sclerosis. *MS Practice (Australia)*.
86. Hobart, J., Lamping, D., Fitzpatrick, R., Riazi, A., & Thompson, A. (2001). The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure. *Brain: a journal of neurology*, 124(Pt 5), 962–973. <https://doi.org/10.1093/brain/124.5.962>.
87. Hobart, J. C., Cano, S. J., Zajicek, J. P., & Thompson, A. J. (2007). Rating scales as outcome measures for clinical trials in neurology: problems, solutions, and recommendations. *The Lancet. Neurology*, 6(12), 1094–1105. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70290-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70290-9).
88. Hobart, J. C., Riazi, A., Thompson, A. J., Styles, I. M., Ingram, W., Vickery, P. J., Warner, M., Fox, P. J., & Zajicek, J. P. (2006). Getting the measure of spasticity in multiple sclerosis: the Multiple Sclerosis Spasticity Scale (MSSS-88). *Brain: a journal of neurology*, 129 (Pt 1), 224–234. <https://doi.org/10.1093/brain/awh675>.
89. Illomei G. (2016). Muscle elastography in multiple sclerosis spasticity. *Neurodegenerative disease management*, 6(6s), 13–16. <https://doi.org/10.2217/nmt-2016-0048>.
90. Inglese M. (2006) Multiple Sclerosis: New Insights and Trends. *American Journal of Neuroradiology*. 27, 954–957.
91. Iodice, R., Dubbioso, R., Ruggiero, L., Santoro, L., & Manganelli, F. (2015). Anodal transcranial direct current stimulation of motor cortex does not ameliorate spasticity in multiple sclerosis. *Restorative neurology and neuroscience*, 33(4), 487–492. <https://doi.org/10.3233/RNN-150495>.
92. Ivanhoe, C. B., & Reistetter, T. A. (2004). Spasticity: the misunderstood part of the upper motor neuron syndrome. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 83(10 Suppl), S3–S9.

<https://doi.org/10.1097/01.phm.0000141125.28611.3e>

93. Ivanhoe C.B. (2006) Pyramidal tract lesion and spasticity. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 12, 34-39.
94. Katz R.T., Dewald J.P.A., Schmit B.D. (2000) Spasticity. *Physical Medicine and Rehabilitation*. 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 592–615.
95. Khatkova S.E., Akulov M.A. (2018) Efficacy of the botulinotherapy in the treatment of the lower limb spasticity. *Pharmateca*, 45-53.
96. Kheder, A., & Nair, K. P. (2012). Spasticity: pathophysiology, evaluation and management. *Practical neurology*, 12(5), 289–298. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2011-000155>.
97. Kieseier, B. C., & Pozzilli, C. (2012). Assessing walking disability in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 18(7), 914–924. <https://doi.org/10.1177/1352458512444498>.
98. Kohan, A. H., Abootalebi, S., Khoshnevisan, A., & Rahgozar, M. (2010). Comparison of modified Ashworth scale and Hoffmann reflex in study of spasticity. *Acta medica Iranica*, 48(3), 154–157.
99. Korzhova, J., Bakulin, I., Sinitsyn, D., Poydasheva, A., Suponeva, N., Zakharova, M., & Piradov, M. (2019). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and intermittent theta-burst stimulation for spasticity management in secondary progressive multiple sclerosis. *European journal of neurology*, 26(4), 680–e44. <https://doi.org/10.1111/ene.13877>
100. Kornelia, T. (2014). Basic aspects of the pharmacodynamics of tolperisone, a widely applicable centrally acting muscle relaxant. *The open medicinal chemistry journal*, 8, 17–22. <https://doi.org/10.2174/1874104501408010017>
101. Kurtzke J. F. (2008). Historical and clinical perspectives of the expanded disability status scale. *Neuroepidemiology*, 31(1), 1–9. <https://doi.org/10.1159/000136645>
102. Kurtzke J. F. (1998). On the evaluation of disability in multiple sclerosis. 1961. *Neurology*, 50(2), . <https://doi.org/10.1212/wnl.50.2.317>
103. Kurtzke J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444–1452.

<https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>

104. Lance J. W. (1980). The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture. *Neurology*, 30(12), 1303–1313. <https://doi.org/10.1212/wnl.30.12.1303>
105. Lapierre, Y., Bouchard, S., Tansey, C., Gendron, D., Barkas, W. J., & Francis, G. S. (1987). Treatment of spasticity with tizanidine in multiple sclerosis. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 14(3 Suppl), 513–517. <https://doi.org/10.1017/s0317167100038026>
106. Lapierre, Y. D., Elie, R., & Tetreault, L. (1974). The antispastic effects of Ba 34647 (B-4-p-chlorophenyl-gamma-amino-butyric acid) a GABA derivative. *Current therapeutic research, clinical and experimental*, 16(10), 1059–1068.
107. Leo, A., Naro, A., Molonia, F., Tomasello, P., Saccà, I., Bramanti, A., Russo, M., Bramanti, P., Quartarone, A., & Calabrò, R. S. (2017). Spasticity Management: The Current State of Transcranial Neuromodulation. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation*, 9(10), 1020–1029. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2017.03.014>
108. Malhotra, S., Cousins, E., Ward, A., Day, C., Jones, P., Roffe, C., & Pandyan, A. (2008). An investigation into the agreement between clinical, biomechanical and neurophysiological measures of spasticity. *Clinical rehabilitation*, 22(12), 1105–1115. <https://doi.org/10.1177/0269215508095089>
109. Malhotra, S., Pandyan, A. D., Day, C. R., Jones, P. W., & Hermens, H. (2009). Spasticity, an impairment that is poorly defined and poorly measured. *Clinical rehabilitation*, 23(7), 651–658. <https://doi.org/10.1177/0269215508101747>
110. Markus J. Lueken ; Berno J. E. Misgeld; Steffen Leonhardt. (2015) Classification of spasticity affected EMG-signals. *2015 IEEE 12th International Conference on Wearable and Implantable Body Sensor Networks (BSN)*. ISBN: 978-1-4673-7201-5
111. Marrie, R. A., & Goldman, M. (2007). Validity of performance scales for disability assessment in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 13(9), 1176–1182. <https://doi.org/10.1177/1352458507078388>

112. Melka, A., Tekle-Haimanot, R., & Lambien, F. (1997). Symptomatic treatment of neurolathyrism with tolperisone HCL (Mydocalm): a randomized double blind and placebo controlled drug trial. *Ethiopian medical journal*, 35(2), 77–91.
113. Milinis, K., Tennant, A., Young, C. A., & TONiC study group (2016). Spasticity in multiple sclerosis: Associations with impairments and overall quality of life. *Multiple sclerosis and related disorders*, 5, 34–39. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.10.007>
114. Miller, L., Mattison, P., Paul, L., & Wood, L. (2007). The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on spasticity in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 13(4), 527–533. <https://doi.org/10.1177/1352458506071509>
115. Miller, D. M., Weinstock-Guttman, B., Bourdette, D., You, X., Foulds, P., & Rudick, R. A. (2011). Change in quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis over 2 years in relation to other clinical parameters: results from a trial of intramuscular interferon {beta}-1a. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 17(6), 734–742. <https://doi.org/10.1177/1352458510397221>
116. Mitchell, A. J., Benito-León, J., González, J. M., & Rivera-Navarro, J. (2005). Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. *The Lancet. Neurology*, 4(9), 556–566. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70166-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70166-6)
117. Morris S. (2002) Ashworth And Tardieu Scales: Their Clinical Relevance For Measuring Spasticity In Adult And Paediatric Neurological Populations. *Physical therapy reviews*, 7(1), 53–62. <https://doi.org/10.1179/108331902125001770>
118. MS in focus. Edited by Messmer M. (2008). *Genova: Federación Internacional de la Esclerosis Múltiple*. 27.
119. Muhammad, G., Rashid, I., & Firyal, S. (2017). Practical aspects of treatment of organophosphate and carbamate insecticide poisoning in animals. *Matrix Sci. Pharma*, 1(1), 10-11.

120. Nance, P. W., Sheremata, W. A., Lynch, S. G., Vollmer, T., Hudson, S., Francis, G. S., O'Connor, P., Cohen, J. A., Schapiro, R. T., Whitham, R., Mass, M. K., Lindsey, J. W., & Shellenberger, K. (1997). Relationship of the antispasticity effect of tizanidine to plasma concentration in patients with multiple sclerosis. *Archives of neurology*, *54*(6), 731–736. <https://doi.org/10.1001/archneur.1997.00550180049011>
121. National MS Society. (2009). Spasticity in MS. Botox. Baclofen. Valium. <http://www.nationalmssociety.org/>.
122. Nielsen, J. F., Anderson, J. B., & Sinkjaer, T. (2000). Baclofen increases the soleus stretch reflex threshold in the early swing phase during walking in spastic multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *6*(2), 105–114. <https://doi.org/10.1177/135245850000600209>
123. Nielsen, J. B., Crone, C., & Hultborn, H. (2007). The spinal pathophysiology of spasticity--from a basic science point of view. *Acta physiologica (Oxford, England)*, *189*(2), 171–180. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2006.01652.x>
124. Nielsen, J. F., & Sinkjaer, T. (2000). Peripheral and central effect of baclofen on ankle joint stiffness in multiple sclerosis. *Muscle & nerve*, *23*(1), 98–105. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4598\(200001\)23:1<98::aid-mus13>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(200001)23:1<98::aid-mus13>3.0.co;2-b)
125. Olek, M. J., Narayan, R. N., Frohman, E. M., & Frohman, T. C. (2019). Symptom management of multiple sclerosis in adults. Retrieved December 1, 2020, from <https://www.uptodate.com/contents/symptom-management-of-multiple-sclerosis-in-adults#!>
126. Oliva-Pascual-Vaca, Á., Heredia-Rizo, A. M., Barbosa-Romero, A., Oliva-Pascual-Vaca, J., Rodríguez-Blanco, C., & Tejero-García, S. (2014). Assessment of paraspinal muscle hardness in subjects with a mild single scoliosis curve: a preliminary myotonometer study. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*, *37*(5), 326–333. <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2014.03.001>
127. Orsnes, G. B., Sørensen, P. S., Larsen, T. K., & Ravnborg, M. (2000). Effect of baclofen on gait in spastic MS patients. *Acta neurologica Scandinavica*, *101*(4), 244–248. [https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2000.101004244x./](https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2000.101004244x/)

128. Paisley, S., Beard, S., Hunn, A., & Wight, J. (2002). Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 8(4), 319–329. <https://doi.org/10.1191/1352458502ms795rr>
129. Pandyan, A. D., Gregoric, M., Barnes, M. P., Wood, D., Van Wijck, F., Burridge, J., Hermens, H., & Johnson, G. R. (2005). Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. *Disability and rehabilitation*, 27(1-2), 2–6. <https://doi.org/10.1080/09638280400014576>
130. Pandyan, A. D., Johnson, G. R., Price, C. I., Curless, R. H., Barnes, M. P., & Rodgers, H. (1999). A review of the properties and limitations of the Ashworth and modified Ashworth Scales as measures of spasticity. *Clinical rehabilitation*, 13(5), 373–383. <https://doi.org/10.1191/026921599677595404>
131. Pandyan, A. D., Price, C. I., Barnes, M. P., & Johnson, G. R. (2003). A biomechanical investigation into the validity of the modified Ashworth Scale as a measure of elbow spasticity. *Clinical rehabilitation*, 17(3), 290–293. <https://doi.org/10.1191/0269215503cr610oa>
132. Pandyan, A. D., Gregoric, M., Barnes, M. P., Wood, D., Van Wijck, F., Burridge, J., Hermens, H., & Johnson, G. R. (2005). Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. *Disability and rehabilitation*, 27(1-2), 2–6. <https://doi.org/10.1080/09638280400014576>
133. Patejdl, R., & Zettl, U. K. (2017). Spasticity in multiple sclerosis: Contribution of inflammation, autoimmune mediated neuronal damage and therapeutic interventions. *Autoimmunity reviews*, 16(9), 925–936. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.07.004>
134. Pearce J. M. (2004). Positive and negative cerebral symptoms: the roles of Russell Reynolds and Hughlings Jackson. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 75(8), 1148. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.038422>
135. Penn R.D., Savoy S.M., Corcos D., et al. (1989). Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. *New English Journal of Medicine*. 320, 1517–1521.
136. Perez J. (2006). Combined cannabinoid therapy via an oromucosal spray. *Drugs of*

today (Barcelona, Spain: 1998), 42(8), 495–503.
<https://doi.org/10.1358/dot.2006.42.8.1021517>

137. Pinto, O., Polikar, M., & Debono, G. (1972). Results of international clinical trials with Lioresal. *Postgraduate medical journal*, 48, 18–25.
138. Pisano, F., Miscio, G., Del Conte, C., Pianca, D., Candeloro, E., & Colombo, R. (2000). Quantitative measures of spasticity in post-stroke patients. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 111(6), 1015–1022. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(00\)00289-3](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(00)00289-3)
139. Platz, T., Eickhof, C., Nuyens, G., & Vuadens, P. (2005). Clinical scales for the assessment of spasticity, associated phenomena, and function: a systematic review of the literature. *Disability and rehabilitation*, 27(1-2), 7–18. <https://doi.org/10.1080/09638280400014634>
140. Podsiadlo, D., & Richardson, S. (1991). The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, 39(2), 142–148. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x>
141. Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F. D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Waubant, E., Weinshenker, B., & Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*, 69(2), 292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>
142. Kyoung Bo Lee et al. Which brain lesions produce spasticity? An observational study on 45 stroke patients. PMID: 30677069 PMCID: PMC6345431. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210038>
143. Prabhoo, R., Keny, S., Prabhoo, T., Singh, A., & Rana, R. (2011). A phase IV observational multi-centre, open-label study on efficacy and safety of tolperisone 150 mg in patients with painful muscle spasm associated with degenerative or inflammatory diseases of the musculoskeletal system. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 59, 33–37.

144. Pratzel, H. G., Alken, R. G., & Ramm, S. (1996). Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Pain*, *67*(2-3), 417–425. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(96\)03187-9](https://doi.org/10.1016/0304-3959(96)03187-9)
145. Ramli, N., Rahmat, K., Azmi, K., & Chong, H. T. (2010). The past, present and future of imaging in multiple sclerosis. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, *17*(4), 422–427. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2009.09.014>
146. Rao, R., Panghate, A., Chandanwale, A., Sardar, I., Ghosh, M., Roy, M., Banerjee, B., Goswami, A., & Kotwal, P. P. (2012). Clinical comparative study: efficacy and tolerability of tolperisone and thiocolchicoside in acute low back pain and spinal muscle spasticity. *Asian spine journal*, *6*(2), 115–122. <https://doi.org/10.4184/asj.2012.6.2.115>
147. Rekan T. (2010). Clinical assessment and management of spasticity: a review. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum*, *(190)*, 62–66. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2010.01378.x>
148. Rizzo, M. A., Hadjimichael, O. C., Preiningerova, J., & Vollmer, T. L. (2004). Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *10*(5), 589–595. <https://doi.org/10.1191/1352458504ms1085oa>
149. Sachais, B. A., Logue, J. N., & Carey, M. S. (1977). Baclofen, a new antispastic drug. A controlled, multicenter trial in patients with multiple sclerosis. *Archives of neurology*, *34*(7), 422–428. <https://doi.org/10.1001/archneur.1977.00500190056008>
150. Sarchielli, P., Greco, L., Floridi, A., Floridi, A., & Gallai, V. (2003). Excitatory amino acids and multiple sclerosis: evidence from cerebrospinal fluid. *Archives of neurology*, *60*(8), 1082–1088. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.8.1082>
151. Satkunam L. E. (2003). Rehabilitation medicine: 3. Management of adult spasticity. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, *169*(11), 1173–1179.

152. Sawa, G. M., & Paty, D. W. (1979). The use of baclofen in treatment of spasticity in multiple sclerosis. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 6(3), 351–354. <https://doi.org/10.1017/s0317167100023994>
153. Schapiro, R.T. (2007). *Managing the Symptoms of Multiple Sclerosis*, 5th edition, Demos Medical Publishing. 192
154. Shakespeare D., Craig J., Lloyd M. (2001) Spasticity and Movement. *International MS Journal*. 7(3), 93–99.
155. Sheean G. (2002). The pathophysiology of spasticity. *European journal of neurology*, 9 Suppl 1, 3–61. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2002.0090s1003.x>
156. Schmidt, R. T., Lee, R. H., & Spehlmann, R. (1976). Comparison of dantrolene sodium and diazepam in the treatment of spasticity. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 39(4), 350–356. <https://doi.org/10.1136/jnnp.39.4.350>
157. Sheplan, L., & Ishmael, C. (1975). Spasmolytic properties of dantrolene sodium: clinical evaluation. *Military medicine*, 140(1), 26–29.
158. Sherwood, A. M., Graves, D. E., & Priebe, M. M. (2000). Altered motor control and spasticity after spinal cord injury: subjective and objective assessment. *Journal of rehabilitation research and development*, 37(1), 41–52.
159. Shumway-Cook A., Woollacott M. H. (2001) *Motor Control and Practical Application*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 475.
160. Simpson, D. M., Hallett, M., Ashman, E. J., Comella, C. L., Green, M. W., Gronseth, G. S., Armstrong, M. J., Gloss, D., Potrebic, S., Jankovic, J., Karp, B. P., Naumann, M., So, Y. T., & Yablon, S. A. (2016). Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 86(19), 1818–1826. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002560>
161. Smith, C., Birnbaum, G., Carter, J. L., Greenstein, J., & Lublin, F. D. (1994). Tizanidine treatment of spasticity caused by multiple sclerosis: results of a double-

- blind, placebo-controlled trial. US Tizanidine Study Group. *Neurology*, 44(11 Suppl 9), S34–S43.
162. Snow, B. J., Tsui, J. K., Bhatt, M. H., Varelas, M., Hashimoto, S. A., & Calne, D. B. (1990). Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study. *Annals of neurology*, 28(4), 512–515. <https://doi.org/10.1002/ana.410280407>
163. Sosnoff, J. J., Gappmaier, E., Frame, A., & Motl, R. W. (2011). Influence of spasticity on mobility and balance in persons with multiple sclerosis. *Journal of neurologic physical therapy: JNPT*, 35(3), 129–132. <https://doi.org/10.1097/NPT.0b013e31822a8c40>
164. Sosnoff, J. J., Gappmaier, E., Frame, A., & Motl, R. W. (2011). Influence of spasticity on mobility and balance in persons with multiple sclerosis. *Journal of neurologic physical therapy: JNPT*, 35(3), 129–132. <https://doi.org/10.1097/NPT.0b013e31822a8c40>
165. Sosnoff, J. J., Shin, S., & Motl, R. W. (2010). Multiple sclerosis and postural control: the role of spasticity. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 91(1), 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2009.09.013>
166. Stachowiak J. (2010) Multiple Sclerosis Manifesto. *New York: Demos Medical Publishing*. 361.
167. Stamenova, P., Koytchev, R., Kuhn, K., Hansen, C., Horvath, F., Ramm, S., & Pongratz, D. (2005). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of tolperisone in spasticity following cerebral stroke. *European journal of neurology*, 12(6), 453–461. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2005.01006.x>
168. Stevenson V, Jarrett L. (2006) Spasticity management: A practical multidisciplinary guide. *Oxford: Informa Health Care*, 15, 48–52.
169. Stover, J. F., Pleines, U. E., Morganti-Kossmann, M. C., Kossmann, T., Lowitzsch, K., & Kempfski, O. S. (1997). Neurotransmitters in cerebrospinal fluid reflect pathological activity. *European journal of clinical investigation*, 27(12), 1038–1043. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1997.2250774.x>
170. Svensson, P., Wang, K., & Arendt-Nielsen, L. (2003). Effect of muscle relaxants on

- experimental jaw-muscle pain and jaw-stretch reflexes: a double-blind and placebo-controlled trial. *European journal of pain (London, England)*, 7(5), 449–456. [https://doi.org/10.1016/S1090-3801\(03\)00013-2](https://doi.org/10.1016/S1090-3801(03)00013-2)
171. Sue K., Brandfass K. (2008). Spasticity. A clinical bulletin. *National MS Society*. 2008. 5, 4-14.
172. Syed H. Maaz, Prakash N. Khandelwal, Shiraz M. Baig, Sudhakar M. Doifode, Ulhas M. Ghotkar. (2016). Evaluation of efficacy and tolerability of eperisone and thiocolchicoside in treatment of low back pain associated with muscle spasm: An open label, prospective, randomized controlled trial. *International journal of basic and clinical pharmacology*, 5(6). <http://dx.doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20164144>
173. Tabtimsuwan S., Sitthinamsuwan B., Chankaew E. (2011). Spasticity: A comprehensive review. *Siriraj Hospital gazette*, 63(1), 32–37
174. Tanu Garg, Vijay K. Yadav. (2019). A comparative study on safety and efficacy of tolperisone with etodolac and thiocolchicoside with etodolac in patients of acute low back pain with musculoskeletal spasm. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology* 8(11), 2459. <http://dx.doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20194784>
175. Thompson A.J., Jarrett L., Lockley L. (2005). Clinical management of spasticity. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76, 459–463. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.035972>
176. Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., et al. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet. Neurology*, 17(2), 162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
177. United Kingdom Tizanidine Trial Group. (1994) A double-blind, placebo-controlled trial of tizanidine in the treatment of spasticity caused by multiple sclerosis. *Neurology*, 44(11 Suppl 9), S70–S78.
178. Voerman, G. E., Gregoric, M., & Hermens, H. J. (2005). Neurophysiological methods for the assessment of spasticity: the Hoffmann reflex, the tendon reflex, and the stretch reflex. *Disability and rehabilitation*, 27(1-2), 33–68. <https://doi.org/10.1080/09638280400014600>

179. Yablon, S. A., & Stokic, D. S. (2004). Neurophysiologic evaluation of spastic hypertonia: implications for management of the patient with the intrathecal baclofen pump. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 83(10 Suppl), S10–S18. <https://doi.org/10.1097/01.phm.0000141126.11008.7d>
180. Zwibel H. L. (2009). Contribution of impaired mobility and general symptoms to the burden of multiple sclerosis. *Advances in therapy*, 26(12), 1043–1057. <https://doi.org/10.1007/s12325-009-0082-x>
181. Ziemssen T et al. (2019). Molecular biomarkers in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2019 Dec 23;16(1):272. doi: 10.1186/s12974-019-1674-2.

Додаток А

Список публікацій здобувача

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

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

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

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

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

6. Domres N., Sokolova L. (2020) Specific Aspects of Neurophysiological and Neuroimaging Study of Multiple Sclerosis Patients with Spasticity. *Journal of Health Sciences and Nursing*, 5(8), 19-31. ISSN: 2456-298X. (Особистий внесок: обґрунтовано проблему, зібрано клінічний матеріал, проведено статистичний аналіз, проаналізовано взаємозв'язок спастичності у хворих на розсіяний склероз з даними ЕНМГ та МРТ, узагальнено отримані результати)

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

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

Додаток Б

Апробація результатів дисертації

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

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

Впроваджено в лікувальну практику КНП «Київська міська клінічна лікарня №4» (м. Київ), КНП «Київська міська клінічна лікарня №9» (м. Київ); КНП «Київська міська клінічна лікарня №8» (м. Київ), КНП «Київська міська клінічна лікарня №1» (м. Київ). Впроваджено в педагогічний процес на кафедрі неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, кафедрі неврології Київського медичного університету.

Додаток В

Акти впровадження у клінічну і педагогічну практику



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник директора КНП «Київська міська клінічна лікарня №1»

Бобошко І. М.

« 22 » 09 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ в лікувальний процес

1. Найменування впровадження: Клініко-параклінічна характеристика та лікування спастичності у хворих на розсіяний склероз.

2. Заклад-розробник, його поштова адреса: ДЗ “Національний медичний університет імені О.О. Богомольця”

01601, м. Київ, б-р Т.Г. Шевченка, 13, НМУ імені О.О. Богомольця.

Винахідники: Домрес Н. В.

3. Джерело інформації: Домрес Н. В. (2020) Оцінка впливу антиспастичної терапії у хворих на розсіяний склероз за результатами клініко-нейрофункціонального, нейрофізіологічного та нейропсихологічного дослідження. Український вісник психоневрології. 28, 4 (105), 8-24.

4 Найменування установи: КНП «Київська міська клінічна лікарня №1».

5 Термін впровадження: січень 2020 - вересень 2020.

Галузь застосування: лікувально-діагностичний процес відділення неврології №2

6 Кількість спостережень: 50.

7 Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації: Підвищення інформованості лікарів з приводу ефективності антиспастичної терапії

Показники	За даними	
	авторів які пропонують впровадження	Відділення неврології
Ефективність лікування засобами антиспастичної терапії мускомеду (тіоколхікозид), толперизону (мідокалму), баклофену	Зменшення сумарного балу спастичності за шкалою Ешворта, підвищення показників М-відповіді, покращення якості життя зменшенням втоми при застосуванні мідокалму і тіоколхікозиду, болю при застосуванні баклофену	Зменшення сумарного балу спастичності за шкалою Ешворта, підвищення якості життя

6 Пропозиція:

Застосування засобів антиспастичної терапії за рекомендованими схемами у хворих на РС відповідно визначених ефектів.

Відповідальний за впровадження:

Завідуючий відділення неврології №2

Ярошук І. Б.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник директора КНП «Київська міська

клінічна лікарня №1»

Бобошко І. М.

« 22 » 09 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ в лікувальний процес

1. Найменування впровадження: Клініко-параклінічна характеристика та лікування спастичності у хворих на розсіяний склероз.

2. Заклад-розробник, його поштова адреса: ДЗ “Національний медичний університет імені О.О. Богомольця”

01601, м. Київ, б-р Т.Г. Шевченка, 13, НМУ імені О.О. Богомольця.

Винахідники: Домрес Н. В.

3. Джерело інформації: Domres N. V. Characteristics of the functional state of muscle fibers in patients with spasticity according to the according to the results of electroneuromyography. Vestnik sovremennoi klinichestoi mediciny (2020).

Особенности функционального состояния мышечных волокон у больных рассеянным склерозом со спастичностью по результатам электронейромиографии. Вестник современной клинической медицины. 2020. Том 13, вып. 5, с. 45-56. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(5). 45-46.

4 Найменування установи: КНП «Київська міська клінічна лікарня №1».

5 Термін впровадження: січень 2020 - вересень 2020.

Галузь застосування: лікувально-діагностичний процес відділення неврології

6 Кількість спостережень: 50.

7 Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації: Підвищення інформованості лікарів з приводу ефективності антиспастичної терапії

Показники	За даними	
	авторів які пропонують впровадження	Відділення неврології
Виявлення предикторів появи спастичності при розсіяному склерозі за результатами стимуляційної електронейромиографії	Рання діагностика спастичності за допомогою електронейромиографічного дослідження	Рання діагностика спастичності

6 Пропозиція:

Застосування засобів антиспастичної терапії за рекомендованими схемами у хворих на РС відповідно визначених ефектів.

Відповідальний за впровадження:

Завідуючий відділення неврології №2

Ярошук І. Б.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КНП «Київська міська клінічна лікарня №4» Мостепан Т. В.

«03» 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ в лікувальний процес

1. Найменування впровадження: Клініко-параклінічна характеристика та лікування спастичності у хворих на розсіяний склероз.

2. Заклад-розробник, його поштова адреса: ДЗ “Національний медичний університет імені О.О. Богомольця”

01601, м. Київ, б-р Т.Г. Шевченка, 13, НМУ імені О.О. Богомольця.

Винахідники: Домрес Н. В., Соколова Л. І.

3. Джерело інформації: Домрес Н. В., Соколова Л. І. (2019). Особливості клінічних проявів спастичності у хворих на розсіяний склероз залежно від типу перебігу, тривалості та ступеню тяжкості захворювання. *Український неврологічний журнал*.

Найменування установи: КНП «Київська міська клінічна лікарня №4».

6 Термін впровадження: грудень 2019-листопад 2020.

7 Галузь застосування: лікувальний процес у відділенні неврології №2.

8 Загальна кількість спостережень: 90.

9 Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації: Підвищення інформованості пацієнтів з приводу спастичності, покращення якості життя і зниження рівня болю після лікування

Показники	За даними	
	авторів які пропонують впровадження	Відділення неврології №2
Покращення якості лікування спастичності у хворих на розсіяний склероз	Зменшення рівня втоми, болю, підвищення якості життя	Зменшення рівня болю, підвищення якості життя

10 Пропозиція:

Рекомендовано проводити нейропсихологічну оцінку хворих зі спастичністю, враховуючи результати при виборі антиспастичного препарату, а також на основі цих даних проводити оцінку ефективності лікування.

Відповідальний за впровадження:

Завідуюча відділення неврології №2

Літовальцева Г.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КНП «Київська міська клінічна лікарня №4» Мостепан Т. В.

« 13 » грудня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ в лікувальний процес

1. Найменування впровадження: Клініко-параклінічна характеристика та лікування спастичності у хворих на розсіяний склероз.

2. Заклад-розробник, його поштова адреса: ДЗ «Національний медичний університет імені О.О. Богомольця»

01601, м. Київ, б-р Т.Г. Шевченка, 13, НМУ імені О.О. Богомольця.

Винахідники: Домрес Н. В., Соколова Л. І.

3. Джерело інформації: Домрес Н. В., Соколова Л. І. (2020). Визначення предикторів досягнення високого бала спастичності за результатами стимуляційної електроміографії. Вестник современной клинической медицины.

Найменування установи: КНП «Київська міська клінічна лікарня №4».

1 Термін впровадження: грудень 2019-листопад 2020.

2 Галузь застосування: лікувальний процес у відділенні демієлінізуючих захворювань.

3 Загальна кількість спостережень: 150.

4 Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації: Підвищення інформованості пацієнтів з приводу спастичності, покращення якості життя і зниження рівня болю після лікування

Показники	За даними	
	авторів які пропонують впровадження	Відділення демієлінізуючих захворювань
Виявлення предикторів досягнення високого бала спастичності за результатами стимуляційної електронейромиографії	Рання діагностика спастичності	Рання діагностика спастичності

5 Пропозиція:

Проведення електронейромиографічного дослідження при підозрі на спастичність.

Відповідальний за впровадження:

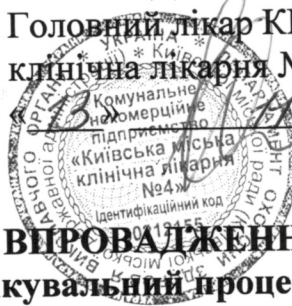
Завідуюча відділення демієлінізуючих захворювань, д. мед. н.

Кобись Т. О.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КНП «Київська міська клінічна лікарня №4» Мостепан Т. В.

2020 р.



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
в лікувальний процес**

- 1. Найменування впровадження:** Клініко-параклінічна характеристика та лікування спастичності у хворих на розсіяний склероз.
- 2. Заклад-розробник, його поштова адреса:** ДЗ “Національний медичний університет імені О.О. Богомольця”
01601, м. Київ, б-р Т.Г. Шевченка, 13, НМУ імені О.О. Богомольця.
Винахідники: Домрес Н. В., Соколова Л. І.
- 3. Джерело інформації:** Домрес Н. В., Соколова Л. І. (2019). Особливості клінічних проявів спастичності у хворих на розсіяний склероз залежно від типу перебігу, тривалості та ступеню тяжкості захворювання. *Український неврологічний журнал*.

Найменування установи: КНП «Київська міська клінічна лікарня №4».

- 1 Термін впровадження:** грудень 2019-листопад 2020.
- 2 Галузь застосування:** лікувальний процес у відділенні демієлінізуючих захворювань.
- 3 Загальна кількість спостережень:** 150.
- 4 Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** Підвищення інформованості пацієнтів з приводу спастичності, покращення якості життя і зниження рівня болю після лікування

Показники	За даними	
	авторів які пропонують впровадження	Відділення демієлінізуючих захворювань
Покращення якості лікування спастичності у хворих на розсіяний склероз	Зменшення рівня втоми, болю, підвищення якості життя	Зменшення рівня болю, підвищення якості життя

5 Пропозиція:

Рекомендовано проводити нейропсихологічну оцінку хворих зі спастичністю, враховуючи результати при виборі антиспастичного препарату, а також на основі цих даних проводити оцінку ефективності лікування.

Відповідальний за впровадження:
Завідуюча відділення демієлінізуючих захворювань, д. мед. н.

Кобись Т. О.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КНП «Київська міська клінічна лікарня №4» Мостепан Т. В.
17 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ в лікувальний процес

1. Найменування впровадження: Клініко-параклінічна характеристика та лікування спастичності у хворих на розсіяний склероз.

2. Заклад-розробник, його поштова адреса: ДЗ «Національний медичний університет імені О.О. Богомольця»

01601, м. Київ, б-р Т.Г. Шевченка, 13, НМУ імені О.О. Богомольця.

Винахідники: Домрес Н. В., Соколова Л. І.

3. Джерело інформації: Домрес Н. В., Соколова Л. І. (2020). Визначення предикторів досягнення високого бала спастичності за результатами стимуляційної електроміографії. Вестник современной клинической медицины.

Найменування установи: КНП «Київська міська клінічна лікарня №4».

1 Термін впровадження: грудень 2019-листопад 2020.

2 Галузь застосування: лікувальний процес у відділенні демієлінізуючих захворювань.

3 Загальна кількість спостережень: 150.

4 Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації: Підвищення інформованості пацієнтів з приводу спастичності, покращення якості життя і зниження рівня болю після лікування

Показники	За даними	
	авторів які пропонують впровадження	Відділення демієлінізуючих захворювань
Виявлення предикторів досягнення високого бала спастичності за результатами стимуляційної електронейроміографії	Рання діагностика спастичності	Рання діагностика спастичності

5 Пропозиція:

Проведення електронейроміографічного дослідження при підозрі на спастичність.

Відповідальний за впровадження:

Завідуюча 1 неврології

Влащук А.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КНП «Київська міська клінічна лікарня №4» Мостепан Т. В.

« 08 » грудня 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ в лікувальний процес

1. Найменування впровадження: Клініко-параклінічна характеристика та лікування спастичності у хворих на розсіяний склероз.

2. Заклад-розробник, його поштова адреса: ДЗ «Національний медичний університет імені О.О. Богомольця»

01601, м. Київ, б-р Т.Г. Шевченка, 13, НМУ імені О.О. Богомольця.

Винахідники: Домрес Н. В., Соколова Л. І.

3. Джерело інформації: Домрес Н. В., Соколова Л. І. (2019). Особливості клінічних проявів спастичності у хворих на розсіяний склероз залежно від типу перебігу, тривалості та ступеню тяжкості захворювання. *Український неврологічний журнал*.

Найменування установи: КНП «Київська міська клінічна лікарня №4».

6 Термін впровадження: грудень 2019-листопад 2020.

7 Галузь застосування: лікувальний процес у відділенні неврології №2.

8 Загальна кількість спостережень: 90.

9 Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації: Підвищення інформованості пацієнтів з приводу спастичності, покращення якості життя і зниження рівня болю після лікування

Показники	За даними	
	авторів які пропонують впровадження	Відділення неврології №2
Покращення якості лікування спастичності у хворих на розсіяний склероз	Зменшення рівня втоми, болю, підвищення якості життя	Зменшення рівня втоми, болю, підвищення якості життя

10 Пропозиція:

Рекомендовано проводити нейропсихологічну оцінку хворих зі спастичністю, враховуючи результати при виборі антиспастичного препарату, а також на основі цих даних проводити оцінку ефективності лікування.

Відповідальний за впровадження:

Завідуюча відділення неврології №2

Літовальцева Г.М.

ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Київська міська клінічна лікарня №8»

« 21 » 09 2020 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
в лікувальний процес**

1. Найменування впровадження: Клініко-параклінічна характеристика та лікування спастичності у хворих на розсіяний склероз.

2. Заклад-розробник, його поштова адреса: ДЗ “Національний медичний університет імені О.О. Богомольця”

01601, м. Київ, б-р Т.Г. Шевченка, 13, НМУ імені О.О. Богомольця.

Винахідники: Домрес Н. В.

3. Джерело інформації: Домрес Н. В. (2020) Оцінка впливу антиспастичної терапії у хворих на розсіяний склероз за результатами клініко-нейрофункціонального, нейрофізіологічного та нейропсихологічного дослідження. Український вісник психоневрології. 28, 4 (105), 8-24.

4 Найменування установи: КНП «Київська міська клінічна лікарня №8».

5 Термін впровадження: січень 2020 - вересень 2020.

Галузь застосування: лікувально-діагностичний процес відділення неврології

6 Кількість спостережень: 50.

7 Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації: Підвищення інформованості лікарів з приводу ефективності антиспастичної терапії

Показники	За даними	
	авторів які пропонують впровадження	Відділення неврології
Ефективність лікування засобами антиспастичної терапії мускомеду (тіоколікозид), толперизону (мідокалму), баклофену	Зменшення сумарного балу спастичності за шкалою Ешворта, підвищення показників М-відповіді, покращення якості життя зменшенням втоми при застосуванні мідокалму і тіоколікозиду, болю при застосуванні баклофену	Зменшення сумарного балу спастичності за шкалою Ешворта, підвищення якості життя

6 Пропозиція:

Застосування засобів антиспастичної терапії за рекомендованими схемами у хворих на РС відповідно визначених ефектів.

Відповідальний за впровадження:
Завідуючий відділення неврології



Яворський В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «Київська міська клінічна лікарня №8»

«21» 09 2020р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
 в лікувальний процес**

1. Найменування впровадження: Рання діагностика спастичності у хворих на розсіяний склероз.

2. Заклад-розробник, його поштова адреса: ДЗ «Національний медичний університет імені О.О. Богомольця»

01601, м. Київ, б-р Т.Г. Шевченка, 13, НМУ імені О.О. Богомольця.
 Винахідники: Домрес Н. В.

3. Джерело інформації: Characteristics of the functional state of muscle fibers in patients with multiple sclerosis with spasticity according to the results of electroneuromyography. Vestnik sovremennoi klinicheskoi mediciny (2020).

Особенности функционального состояния мышечных волокон у больных рассеянным склерозом со спастичностью по результатам электронейромиографии. Вестник современной клинической медицины (2020). Вестник современной клинической медицины. 2020. Том 13, вып. 5, с. 46-56. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(5).46-56.

Найменування установи: КНП «Київська міська клінічна лікарня №8».

4 Термін впровадження: січень 2020 - вересень 2020.

5 Галузь застосування: лікувально-діагностичний процес відділення неврології

6 Загальна кількість спостережень: 50.

7 Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації: Підвищення інформованості лікарів з приводу спастичності, визначення ранніх електрофізіологічних предикторів спастичності у хворих на РС

Показники	За даними	
	авторів які пропонують впровадження	Відділення неврології
Виявлення предикторів появи спастичності при розсіяний склероз (РС) за результатами стимуляційної електронейромиографії	Рання діагностика спастичності за допомогою електронейромиографічного дослідження	Рання діагностика спастичності

8 Пропозиція:

Проведення електронейромиографічного дослідження при підозрі на спастичність у хворих на РС.

Відповідальний за впровадження:

Завідуючий відділення неврології



Яворський В.

« 13 » *Гурман* 2020 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
в лікувальний процес**

1. Найменування впровадження: Рання діагностика спастичності у хворих на розсіяний склероз.

2. Заклад-розробник, його поштова адреса: ДЗ “Національний медичний університет імені О.О. Богомольця”

01601, м. Київ, б-р Т.Г. Шевченка, 13, НМУ імені О.О. Богомольця.

Винахідники: Домрес Н. В.

3. Джерело інформації: Characteristics of the functional state of muscle fibers in patients with multiple sclerosis with spasticity according to the results of electroneuromyography. Vestnik sovremennoi klinicheskoi mediciny (2020).

Особенности функционального состояния мышечных волокон у больных рассеянным склерозом со спастичностью по результатам электронейромиографии. Вестник современной клинической медицины (2020).

Вестник современной клинической медицины. 2020. Том 13, вып. 5, с. 46-56. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(5).46-56.

Найменування установи: КНП «Київська міська клінічна лікарня №9».

4 Термін впровадження: грудень 2019 – листопад 2020.

5 Галузь застосування: лікувально-діагностичний процес відділення неврології

6 Загальна кількість спостережень: 50.

7 Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації: Підвищення інформованості лікарів з приводу спастичності, визначення ранніх електрофізіологічних предикторів спастичності у хворих на РС

Показники	За даними	
	авторів які пропонують впровадження	Відділення неврології
Виявлення предикторів появи спастичності при розсіяний склероз (РС) за результатами стимуляційної электронейромиографії	Рання діагностика спастичності за допомогою электронейромиографічного дослідження	Рання діагностика спастичності

8 Пропозиція:

Проведення электронейромиографічного дослідження при підозрі на спастичність у хворих на РС.

Відповідальний за впровадження:

Завідуючий відділення неврології



Рябиченко Т.М.

ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КНП «Київська міська клінічна лікарня №9»

« 23 » Вересня 2020 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
в лікувальний процес**

1. Найменування впровадження: Клініко-параклінічна характеристика та лікування спастичності у хворих на розсіяний склероз.

2. Заклад-розробник, його поштова адреса: ДЗ “Національний медичний університет імені О.О. Богомольця”

01601, м. Київ, б-р Т.Г. Шевченка, 13, НМУ імені О.О. Богомольця.

Винахідники: Домрес Н. В.

3. Джерело інформації: Домрес Н. В. (2020) Оцінка впливу антиспастичної терапії у хворих на розсіяний склероз за результатами клініко-нейрофункціонального, нейрофізіологічного та нейропсихологічного дослідження. Український вісник психоневрології. 28, 4 (105), 8-24.

4 Найменування установи: КНП «Київська міська клінічна лікарня №9».

5 Термін впровадження: січень 2020 - вересень 2020.

Галузь застосування: лікувально-діагностичний процес відділення неврології

6 Кількість спостережень: 50.

7 Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації: Підвищення інформованості лікарів з приводу ефективності антиспастичної терапії

Показники	За даними	
	авторів які пропонують впровадження	Відділення неврології
Ефективність лікування засобами антиспастичної терапії мускомеду (тіоколхікозид), толперизону (мідокалму), баклофену	Зменшення сумарного балу спастичності за шкалою Ешворта, підвищення показників М-відповіді, покращення якості життя зменшенням втоми при застосуванні мідокалму і тіоколхікозиду, болю при застосуванні баклофену	Зменшення сумарного балу спастичності за шкалою Ешворта, підвищення якості життя

6 Пропозиція:

Застосування засобів антиспастичної терапії за рекомендованими схемами у хворих на РС відповідно визначених ефектів.

Відповідальний за впровадження:
Завідуючий відділення неврології

Рябиченко Т.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Київського медичного
університету, професор, д.мед.н. професор
Івнєв Б.Б.

« _____ » _____ 202 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ в навчальний процес

1. Найменування впровадження: Клініко-параклінічна характеристика та лікування спастичності у хворих на розсіяний склероз.

2. Заклад-розробник, його поштова адреса: ДЗ “Національний медичний університет імені О.О. Богомольця”

01601, м. Київ, б-р Т.Г. Шевченка, 13, НМУ імені О.О. Богомольця.

Винахідники: Domres N.V.

3. Джерело інформації: Chacteristics of the functional state of muscle fibers in patients with multiple sclerosis with spasticity according to the results of electroneuromyography. Vestnik sovremennoi rlinicheskoi Medicine

Найменування установи: КНП «Київська міська клінічна лікарня №4».

1 Термін впровадження: грудень 2019-листопад 2020.

2 Галузь застосування: учбовий процес кафедри неврології, психіатрії та фізичної реабілітації

3 Загальна кількість спостережень: 50.

4 Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації: Підвищення інформованості пацієнтів і лікарів з приводу спастичності, визначення ранніх електрофізіологічних предикторів спастичності у хворих на РС

Показники	За даними	
	авторів які пропонують впровадження	Відділення демієлінізуючих захворювань
Виявлення предикторів досягнення спастичності при розсіяний склероз (РС) за результатами стимуляційної електронейроміографії	Рання діагностика спастичності за допомогою електронейроміографічного дослідження	Рання діагностика спастичності

5 Пропозиція:

Проведення електронейроміографічного дослідження при підозрі на спастичність у хворих на РС.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри неврології,
психіатрії та фізичної реабілітації,
д.мед.н



Копчак О.О.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Київського медичного
університету, професор, д.мед.н. професор
Івнєв Б.Б.

« ___ » _____ 202 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

в навчальний процес студентів медичного факультету зі спеціальності «Неврологія»

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Клініко-параклінічна характеристика та лікування спастичності у хворих на розсіяний склероз.
- 2. Ким запропоновано, адреса виконавця:**
Національний медичний університет МОЗ України, м. Київ, бульвар Шевченка, 13.
Винахідники: Домрес Н. В., Соколова Л. І.
- 3. Джерела інформації:**
Домрес Н. В., Соколова Л. І. (2019) Особливості клінічних проявів спастичності у хворих на розсіяний склероз залежно від типу перебігу, тривалості та ступеню тяжкості захворювання. Український неврологічний журнал. 4, 55-59.
Domres N., Sokolova L. (2020) Specific Aspects of Neurophysiological and Neuroimaging Study of Multiple Sclerosis Patients with Spasticity. Journal of Health Sciences and Nursing, 5(8), P. 19-31.
Домрес Н. В. (2020) Оцінка впливу антиспастичної терапії у хворих на розсіяний склероз за результатами клініко-нейрофункціонального, нейрофізіологічного та нейропсихологічного дослідження. Український вісник психоневрології. 28, 4 (105), 8-24.
- 4. Найменування установи:** Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України.
- 5. Термін впровадження:** листопад-грудень 2020 р.
- 6. Галузь застосування:** навчальний процес з підготовки студентів IV курсу медичних факультетів з дисципліни «Неврологія», протокол № від .
- 7. Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** Підвищення освітнього та наукового рівня підготовки студентів IV курсу з теми: «Демієлінізуючі захворювання нервової системи, бічний аміотрофічний склероз».
- 8. Пропозиція:** Рекомендовано використання в навчальному процесі з підготовки студентів IV курсу медичних факультетів з дисципліни «Неврологія»: лекція на тему: «Розсіяний склероз» (тривалість – 5 хв.), практичне заняття на тему: «Демієлінізуючі захворювання нервової системи, бічний аміотрофічний склероз» (тривалість – 10 хв)

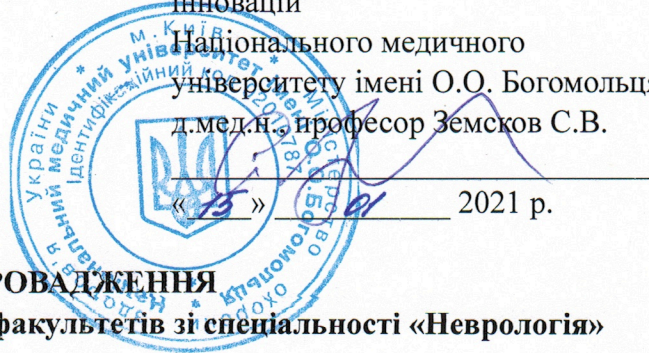
Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри неврології,
психіатрії та фізичної реабілітації, д.мед.н

Копчак О.О.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи та інновацій

Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця
д.мед.н., професор Земсков С.В.



2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

в навчальний процес студентів медичних факультетів зі спеціальності «Неврологія»

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Клініко-параклінічна характеристика та лікування спастичності у хворих на розсіяний склероз.
- 2. Ким запропоновано, адреса виконавця:**
Національний медичний університет МОЗ України, м. Київ, бульвар Шевченка, 13.

Винахідники: Домрес Н. В., Соколова Л. І.
- 3. Джерела інформації:**
Домрес Н. В., Соколова Л. І. (2019) Особливості клінічних проявів спастичності у хворих на розсіяний склероз залежно від типу перебігу, тривалості та ступеню тяжкості захворювання. Український неврологічний журнал. 4, 55-59.
Domres N., Sokolova L. (2020) Specific Aspects of Neurophysiological and Neuroimaging Study of Multiple Sclerosis Patients with Spasticity. Journal of Health Sciences and Nursing, 5(8), P. 19-31.
Домрес Н. В. (2020) Оцінка впливу антиспастичної терапії у хворих на розсіяний склероз за результатами клініко-нейрофункціонального, нейрофізіологічного та нейропсихологічного дослідження. Український вісник психоневрології. 28, 4 (105), 8-24.
- 4. Найменування установи:** Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України.
- 5. Термін впровадження:** січень 2021 р.
- 6. Галузь застосування:** навчальний процес з підготовки студентів IV курсу медичних факультетів з дисципліни «Неврологія», протокол № 8 від 14.01.2021 року
- 7. Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** Підвищення освітнього та наукового рівня підготовки студентів IV курсу з теми: «Демієлінізуючі захворювання нервової системи, бічний аміотрофічний склероз».
- 8. Пропозиція:** Рекомендовано використання в навчальному процесі з підготовки студентів IV курсу медичних факультетів з дисципліни «Неврологія»: практичне заняття на тему: «Демієлінізуючі захворювання нервової системи, бічний аміотрофічний склероз» (тривалість – 10 хв)

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри неврології
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
д.мед.н., професор

Л.І. Соколова