

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
імені П. Л. ШУПИКА**

**МІТЕЛЬМАН ІРИНА МИКОЛАЇВНА**

УДК: 616.831–005.1–036.87–092–036.22–084

**КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА  
ПІСЛЯІНСУЛЬТНОЇ СПАСТИЧНОСТІ  
ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ МЕТОДИ ЇЇ КОРЕКЦІЇ**

14.01.15 – нервові хвороби

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

**Київ – 2017**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Паснок Анжеліка Володимирівна**, кафедра невропатології і нейрохірургії ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Свиридова Наталія Костянтинівна**, кафедра неврології і рефлексотерапії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри.

доктор медичних наук, професор **Шкробот Світлана Іванівна**, кафедра неврології, психіатрії, наркології та медичної психології, Тернопільська державна медична академія імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри.

Захист відбудеться “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 20\_\_ р. об \_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.01 у Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька 9.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька 9.

Автореферат розісланий “\_\_\_” \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради



О.В. Клименко

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Інсульт є найважливішою проблемою охорони здоров'я в багатьох країнах світу. Щорічно у 0,2 % населення реєструються нові випадки інсульту. Серед них третина хворих помирає протягом наступного року, третина втрачає працездатність і лише третина хворих повністю відновлюється (Зозуля І. С., Головченко Ю. І. і співавт., 2010; Боброва В. І., 2012; Міщенко Т. С., Волошин П. В., 2013).

Як зазначають експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я, у майбутньому кількість цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) навіть зростатиме, що пов'язано, по-перше, з постарінням населення, по-друге, зі збільшенням поширеності в популяції багатьох країн таких чинників ризику розвитку цереброваскулярних захворювань, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гіперхолестеринемія, дисліпідемія, ожиріння, гіподинамія (Мурашко Н. К. і співавт., 2013).

У структурі післяінсультних ускладнень рухові розлади посідають чільне місце та поряд із когнітивними (50 %) і мовними (23–26 %) порушеннями становлять до 83 % (Головченко Ю. І., 2007; Lundström E., 2010). Із літературних джерел відомо про пряму кореляційну залежність між руховими розладами, як фізичною складовою якості життя хворих після ішемічного інсульту (ІІ), й тяжкістю інсульту (Шкробот С. І., Салій М. І., 2014). Серед ускладнень інсульту, що впливають на рухову сферу, виокремлюють спастичність. Одного разу з'явившись, спастика найчастіше зберігається протягом усього подальшого життя (Козьявкін В. І., Волошин Т. Б., 2015).

Проблему патогенезу формування центральних і периферійних механізмів розвитку спастики досить активно досліджують упродовж останніх років, та вона все ще не повністю вивчена. (Brashear A. et al., 2002; Suputtitada A., Suwanwela N. et al., 2005; Козьявкін В. І., Володимиров О. А., 2013). Відомо, що внаслідок ушкодження пірамідного шляху та екстрапірамідних волокон виникає синдром верхнього мотонейрона, в склад якого входить наявність

спастичного м'язового гіпертонусу. Дослідження вказують на сформований при спастичності аномальний інтраспінальний процесинг, який полягає у порушенні функціонування рефлекторної дуги рефлексу на розтягування.

Окрім нейрофізіологічних механізмів досягнуто значного прогресу в розумінні нейрохімічного забезпечення механізмів формування спастичності (Leathley M. J. et al., 2004). До основних медіаторів ЦНС, що беруть участь у реалізації рухової діяльності й тонусу, відносять: глутамат, аспартат, гамма-аміномасляну кислоту (ГАМК), серотонін, дофамін, субстанцію Р, норадреналін і ацетилхолін.

Перспективним і необхідним у клінічній практиці напрямом є виявлення та вивчення предикторів розвитку спастичності після інсульту. Із літературних джерел відомо, що низький бал на сьомий день за шкалою Бартел (Mehrhol J. et al., 2005), виражений парез (Voerman G. E., Gregoric M., 2005; Lukacs M., 2007; Wu J. et al., 2008; Lundström E., Terent A., Borg J., 2008), післяінсультний біль (Lundström E., Terent A., Borg J., 2008), сенсорний дефіцит у гострому періоді (Voerman G. E., Gregoric M., 2005) вважаються клінічними предикторами розвитку спастичності, що корелюють із ступенем її вираженості (Jared R. H. et al., 2007). Однак гетерогенність способів оцінювання спастичності обмежує їх цінність як ранніх предикторів післяінсультної спастичності (ПІС).

Сьогодні тривають дослідження патогенетичних механізмів формування спастичності, а також пошук ефективних способів прогнозування розвитку спастичності після інсульту з метою профілактики інвалідизуючої спастики (Паєнок А. В. та співав., 2013).

Саме тому динамічне дослідження спектра гальмівних і збуджувальних нейромедіаторів у плазмі крові та вивчення у динаміці стану активності спінальних мотонейронів у хворих із первинним церебральним ішемічним інсультом (ПЦІ) є актуальним.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана згідно з основним планом науково-дослідної роботи кафедри невропатології та нейрохірургії ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького “Ураження нервової системи різного генезу” (номер державної реєстрації 0105U007862, шифр теми ІН.26.02.0001.05).

**Мета дослідження.** Покращення ефективності ранньої діагностики та прогнозування розвитку спастичності після ПЦП завдяки дослідженню патогенетичних і клініко-параклінічних особливостей її формування, а також вивченню ефективності застосування реабілітації як самостійного методу лікування спастичності в порівнянні з комплексним реабілітаційним лікуванням і застосуванням препаратів із діючою речовиною толперизон чи тизанідин.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити нейрофункціональний стан активності спінальних мотонейронів за допомогою вивчення пізніх електронеуроміографічних феноменів (F-хвиля, H-рефлекс) під час динамічного спостереження за післяінсультними хворими у найгострішому, гострому та ранньому відновному періодах.
2. Встановити біохімічні особливості розвитку післяінсультної спастичності шляхом вивчення динамічних змін вмісту в плазмі крові збуджувальних та гальмівних нейроамінокислот у хворих із ішемічним інсультом.
3. Вивчити кореляційні взаємозв'язки нейрофункціональних і нейромедіаторних параметрів хворих із ПЦП із ступенем вираженості післяінсультної спастичності.
4. Розробити діагностичні предиктори формування спастичності після інсульту.
5. Здійснити оцінку ефективності застосування реабілітаційної терапії як самостійного методу лікування спастичності порівняно з комплексним реабілітаційним лікуванням і застосуванням препаратів із діючою речовиною толперизон чи тизанідин.

**Об'єкт дослідження:** первинний церебральний ішемічний інсульт (найгостріший, гострий та ранній відновний періоди).

**Предмет дослідження:** клінічні, біохімічні, нейрофункціональні чинники формування післяінсультної спастичності.

**Методи дослідження:** загальноклінічне та неврологічне обстеження хворих, комп'ютерна томографія, лабораторні методи дослідження (визначення концентрації у плазмі крові глутамату, аспартату, глутаміну, аспарагіну, ГАМК, гліцину, тирозину, таурину). З метою дослідження функціонального стану спінальних альфа-мотонейронів оцінювали електронейроміографічні параметри F-хвилі з ліктьового нерва ( $F_{\text{амп. сер.}}$ ,  $F/M_{\text{макс.}}$ ), H-рефлексу. Для виявлення підвищення м'язового тону за спастичним типом використовували Модифіковану шкалу Ашфорта (МША), Модифіковану шкалу Гардье (МШТ), міотонетрію. Отримані результати опрацьовані з використанням методів статистичного аналізу. Для визначення достовірності результатів дослідження проводили статистичну обробку даних із застосуванням програм "Excel" і "Statistica" (Version 10.0).

**Наукова новизна отриманих результатів.** У дисертаційній роботі вперше комплексно вивчені особливості патогенезу ПС, базуючись на аналізі ряду клінічних, біохімічних та нейрофізіологічних параметрів, проаналізовані фактори ризику розвитку ПС та встановлені рівні нейроамінокислот в різні періоди ішемічного інсульту.

Здійснено порівняльну оцінку динаміки рівнів глутамату, аспартату, глутаміну, аспарагіну, ГАМК, гліцину, таурину й тирозину в найгострішому, гострому та ранньому відновному періодах після інсульту у пацієнтів двох груп: у кого на шостому місяці не виявлялось спастичності, та у пацієнтів, у кого сформувалась спастика. Виявлено відмінності в нейроамінокислотному спектрі плазми крові хворих зі спастичністю та без неї.

Досліджено кореляційні взаємозв'язки спастичності зі статтю, курінням у анамнезі, локалізацією інсульту залежно від басейну кровопостачання, сторони ураження. Уточнено кореляційні взаємозв'язки між ступенем вираженості спастичності, пов'язаної з інсультом, і нейрофункціональними

параметрами активності спінальних мотонейронів, а також із концентрацією збуджувальних і гальмівних нейроамінокислот.

Уперше розроблено схему прогнозування розвитку спастичності на шостому місяці після ПЦІ з використанням параметрів F-хвилі з ліктьового нерва та концентрації збуджувальних і гальмівних нейроамінокислот, які визначаються на 1-шу–3-тю й 19-ту–21-шу добу.

Уперше проведено порівняльне дослідження ефективності реабілітаційних методик та їх комбінації із застосуванням препаратів із діючою речовиною толперизон чи тизанідин.

**Теоретичне та практичне значення отриманих результатів.** На основі отриманих даних запропоновано комплекс нейрофункціональних і лабораторних методів обстеження для раннього прогнозування можливості розвитку спастичності після перенесеного вперше ішемічного інсульту. Застосування електронейроміографічного обстеження та дослідження вмісту збуджувальних і гальмівних нейроамінокислот у найгострішому та гострому періодах ішемічного інсульту дає змогу виокремити категорію хворих, що перебувають у групі ризику розвитку ПС і потребують ранньої реабілітаційної профілактики.

Проведення порівняльного аналізу ефективності лікування спастичності за допомогою реабілітаційної терапії та її комбінації з толперизоном чи тизанідином дало можливість рекомендувати застосування комбінації реабілітації в поєднанні з фармакологічними препаратами. З-поміж двох досліджуваних препаратів, надається перевага толперизону, окрім випадків, коли через спастичність виникають сильні больові відчуття у хворих і краще обрати тизанідин.

**Впровадження результатів дослідження.** Результати дослідження, практичні рекомендації і теоретичні положення використовуються у клінічній практиці та навчальному процесі на кафедрі невропатології та нейрохірургії ФПДО, кафедрі неврології стоматологічного факультету Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, I та II неврологічних відділеннях КМК ЛШМД м. Львова, неврологічному відділенні

комунальної 8-ї КМК м. Львова, відділенні судинної неврології обласної клінічної лікарні м. Івано-Франківськ, неврологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні, неврологічному відділенні Волинської обласної клінічної лікарні.

**Особистий внесок пошукача.** Дисертант разом із науковим керівником визначила напрям, розробила методологію і програму проведення наукового дослідження, здійснила аналіз основних засад і здобутків із медичної допомоги в разі судинної патології головного мозку. Автор самостійно здійснила огляд вітчизняної та зарубіжної наукової літератури за проблематикою післяінсультної спастичності, докладно вивчила сучасні погляди на патогенез, епідеміологію, вплив спастичності на якість життя пацієнтів.

Автор самостійно проводила забір матеріалу для дослідження, сформувала групи хворих і провела клінічне та інструментальне обстеження, брала участь у проведенні біохімічного дослідження плазми крові. Дисертант самостійно здійснила скринінг наявності ПС та оцінку ступеня вираженості спастики, вимірювання м'язового тону з використанням міотонметра. Самостійно створила цифрову базу даних, провела статистичний аналіз отриманих результатів, упорядкувала їх у вигляді таблиць і графічних зображень. Спільно з д. мед. н., проф. Паєнок А. В. здійснено формування основних наукових положень дисертації, висновків і практичних рекомендацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені в межах навчально-освітнього курсу з міжнародною участю “Актуальні питання сучасної ангіоневрології” (Львів, 2014); на науково-практичній конференції з міжнародною участю “Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності і прогноз майбутнього” (Дніпропетровськ, 2015), 56<sup>th</sup> International neuropsychiatric congress – “Mind and Brain” (Pula, Croatia, 2016).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових робіт, в тому числі 5 статей у наукових фахових виданнях рекомендованих ДАК України та які входять в міжнародні електронні наукометричні бази даних (із



них 1 – одноосібно); 1 стаття у науковому фаховому виданні іноземної держави; 2 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 128 сторінках друкованого тексту (з них 114 сторінок основного тексту) та складається зі вступу, огляду літератури, розділу, присвяченого матеріалам і методам дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, що налічує 148 найменувань (із них – 40 написані кирилицею, 108 – латиницею). Робота проілюстрована 29 таблицями та 10 рисунками.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДОСЛІДЖЕННЯ**

**Матеріали та методи дослідження.** Під нашим спостереженням перебувало 97 хворих у найгострішому, гострому та ранньому відновному періодах первинного церебрального ішемічного інсульту, що знаходилися на стаціонарному лікуванні у другому та першому неврологічних відділеннях Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова, а в подальшому – під амбулаторним спостереженням, в період з 2013 по 2016 рр.

Обстеження проводили на кафедрі невропатології та нейрохірургії ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і в лабораторії молекулярної біології та клінічної біохімії Інституту біології тварин НААН м. Львова, згідно з угодою про співпрацю.

Організація дослідження ґрунтувалася на положеннях Гельсінської декларації. Від усіх хворих отримано письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Для включення хворих у дослідження обрано такі критерії: вперше в житті гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом (ішемічний інсульт легкого, середнього та важкого ступеня тяжкості до 20 балів включно за шкалою NIHSS, госпіталізація хворих у стаціонар не пізніше ніж 24 год. від початку захворювання, вік хворих 46 – 75 років, ясна свідомість або оглушення (11 – 15 балів за шкалою ком Глазго) на 1-шу–3-тю добу, інформована згода пацієнта (чи його родичів) щодо проведення дослідження.

Відповідно до завдань дослідження робота складалась із декількох блоків: дослідження патофізіологічних особливостей активності спінальних мотонейронів за допомогою вивчення параметрів F-хвилі з ліктьового нерва, оцінка м'язового тону, вивчення стану збуджувальних і гальмівних нейроамінокислот плазми крові в найгострішому (1-ша – 3-тя доба), гострому (19-та – 21-ша доба) періодах інсульту й наприкінці раннього відновного (протягом шостого місяця) післяінсультного періоду, просте проспективне порівняльне дослідження ефективності застосування толперизону або тизанідину в комбінації з реабілітацією із ефективністю лише реабілітації у лікуванні післяінсультної спастичності.

Нейрофункціональне дослідження проводили на комп'ютерному комплексі “Нейро-МВП-4” (“Нейрософт”, РФ, серійний номер 1451105) із обстеженням моторних і сенсорних нервів рук та ніг, реєстрацією пізніх феноменів: вимірюванням параметрів F-хвилі з ліктьового нерва та H-рефлексу.

Дослідження амінокислотного складу плазми крові з визначенням вмісту гальмівних (гліцин, таурин і гамма-аміномасляна кислота) та збуджувальних (глутамат, аспартат і тирозин) нейроамінокислот здійснювали за допомогою амінокислотного аналізатора фірми Biotronik LC 6001 (Німеччина).

Статистичну обробку даних виконували із застосуванням електронних таблиць “Excel” і пакета статистичної обробки інформації “STATISTICA 10.0”.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Для скринінгу післяінсультної спастичності використовували Модифіковану шкалу Ашфорта. Підвищення м'язового тону за спастичним типом констатували при МША  $\geq 1$ .

Наприкінці гострого періоду (19-та – 21-ша доба) не було виявлено підвищення тону м'язів у жодного з обстежених хворих.

Протягом шостого місяця після перенесеного первинного церебрального ішемічного інсульту у 48 (49,5 %) із 97 хворих виявлено підвищення м'язового тону за спастичним типом. Серед пацієнтів зі спастичністю переважали чоловіки (29 чоловіків проти 19 жінок). У 26 пацієнтів (14 чоловіків і 12 жінок) розвинулась спастичність за гемі-типом, а у 22 – лише в ураженій руці (15 чоловіків і 7 жінок).

Аналіз отриманих результатів у групі пацієнтів, у яких через шість місяців після ішемічного інсульту не спостерігалось підвищення м'язового тону, показав достовірне зниження середньої амплітуди F-хвилі на стороні парезу ( $p < 0,05$ ) і показника  $F/M_{\text{макс}}$  ( $p < 0,05$ ) відносно здорової сторони у найгострішому періоді. Наприкінці гострого періоду (19-та – 21-ша доба) і протягом шостого місяця після інсульту в цих пацієнтів достовірно ( $p < 0,05$ ) зростали числові значення показників середньої амплітуди F-хвилі на ураженій кінцівці, в 5,8 і 5,9 разів відповідно, порівняно з найгострішим періодом. Зберігалось достовірне ( $p < 0,05$ ) збільшення як середньої амплітуди F-хвилі так і показника  $F/M_{\text{макс}}$  на ураженій руці порівняно зі здоровою стороною.

У групі пацієнтів, у яких протягом шестимісячного спостереження розвинулася післяінсультна спастика, в найгострішому періоді ішемічного інсульту спостерігалася тенденція до деякого зниження середньої амплітуди F-хвилі та  $F/M_{\text{макс}}$  на ураженій руці порівняно зі здоровою кінцівкою, однак ця різниця не була достовірною ( $p > 0,05$ ). Так само, як у пацієнтів без спастичного гіпертону, для пацієнтів зі спастичністю характерне було теж достовірне ( $p < 0,05$ ), порівняно з 1-ю – 3-ю добою, зростання середньої амплітуди F-хвилі на стороні парезу/плегії наприкінці гострого періоду та протягом шостого місяця після інсульту. Але порівняно з пацієнтами без спастичності середня амплітуда F-хвилі зростала меншою мірою: у 3,2 та 3,1 рази відповідно на 19-ту – 21-шу добу й протягом шостого місяця. Наростання середньої амплітуди F-хвилі на стороні парезу/плегії супроводжувалось виявленням достовірної ( $p < 0,05$ ) різниці між цим показником порівняно з таким же на здоровій руці при вимірюванні на 19-ту – 21-шу добу та протягом шостого місяця після ПЦІ. Аналогічна закономірність спостерігалась і для параметра  $F/M_{\text{макс}}$ , який теж збільшувався на стороні паретичної/плегічної кінцівки порівняно зі здоровою рукою ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні рівня збуджувальних нейромедіаторів у найгострішому періоді ПЦІ спільною ознакою для двох груп пацієнтів, які на шостому місяці мали післяінсультну спастичність в одній із груп м'язів та без неї, було виявлення достовірного підвищення рівня глутамату ( $p < 0,01$ ) та аспартату

( $p < 0,01$ ) порівняно з контрольною групою. У групі пацієнтів зі спастичністю концентрація цих нейромедіаторів зростала більшою мірою з перевищенням на 32 % щодо рівня глутамату й на 33 % – аспартату. Спільною ознакою для двох груп хворих було також достовірне зниження рівня тирозину ( $p < 0,01$ ) порівняно з групою контролю. У групі пацієнтів із ПС була значно вища концентрація рівня глутаміну, і на противагу групі хворих без спастичності це становило статистично значущу різницю порівняно з контрольною групою ( $p < 0,01$ ). Цікавою особливістю було те, що на відміну від пацієнтів, які на шостому місяці після ПЦІ мали ПС, у групі хворих без спастичності більшою мірою збільшувався рівень аспарагіну та порівняно з контрольною групою це було статистично достовірно ( $p < 0,05$ ).

Слід зазначити, що у найгострішому періоді ПЦІ між групою хворих, які на шостому місяці мали ПС, та хворими без спастичності виявлялися також відмінності щодо концентрації гальмівних нейромедіаторів. Так, у пацієнтів без ПС значно більше зростав рівень ГАМК і в 2,9 раз перевищував концентрацію порівняно з групою контролю ( $p < 0,01$ ), тоді як у групі хворих із ПС перевищення рівня групи контролю було тільки у 1,3 рази ( $p > 0,05$ ). Цікавою особливістю була різниця щодо рівня гліцину, концентрація якого у групі хворих без ПС мала тенденцію до зростання і на 49 % перевищувала значення у контрольній групі ( $p > 0,05$ ), а у групі хворих із ПС достовірно знижувалась щодо групи контролю ( $p < 0,01$ ) та групи хворих зі спастичністю ( $p < 0,01$ ). Рівень таурину в найгострішому періоді інсульту був достовірно знижений у обох групах хворих ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, аналіз отриманих нами результатів показав наявність активації системи збуджувальних нейромедіаторів у обох групах хворих на 1-шу – 3-тю добу після перенесеного ішемічного інсульту і зниження активності системи гальмівних нейромедіаторів у групі хворих, які наприкінці раннього відновного періоду мали ПС. У групі хворих, у яких не виявлялася спастичність у жодній групі м'язів, зафіксовано активацію системи гальмівних медіаторів (ГАМК, гліцин) у відповідь на надмірну концентрацію збуджувальних нейроамінокислот.

Так, якщо визначити співвідношення глутамат/ГАМК, то в контрольній групі воно становило 30,0 [21,9; 34,1], а в групі хворих із ПС та без неї відповідно 74,5 [55,7; 102,7] та 17,1 [14,7; 19,9], що становило статистично значущу різницю порівняно з контрольною групою ( $p < 0,01$ ) та між двома групами хворих, які перенесли ПЦП ( $p < 0,01$ ).

Наприкінці гострого періоду в обох групах хворих ми спостерігали тенденцію до зниження рівня глутамату, причому більшою мірою у тих пацієнтів, у яких на шостому місяці спастичності не було. Усе ж таки його рівень порівняно з контрольним значенням у обох групах був достовірно вищим ( $p < 0,01$ ) і, в свою чергу, у групі хворих із ПС його концентрація була достовірно вища, ніж у хворих без ПС ( $p < 0,05$ ). Вміст аспарагіну в плазмі хворих обох груп залишався достовірно вищим порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ) та достовірно вищим у хворих без ПС порівняно з пацієнтами зі спастичністю ( $p < 0,01$ ). Рівень аспартату й глутаміну в хворих із ПС перевищував значення цих нейромедіаторів у пацієнтів без спастичного м'язового гіпертонусу ( $p < 0,01$  й  $p < 0,05$  відповідно), а порівняно з групою контролю статистично значуща різниця була лише у хворих зі спастичністю ( $p < 0,01$ ). Концентрація тирозину також була вищою у хворих із ПС ( $p < 0,05$ ). Тобто наприкінці гострого періоду ПЦП вищі значення рівня збуджувальних нейроамінокислот зафіксовано у хворих, у яких на шостому місяці виявлялася спастичність. Виняток стосувався лише аспарагіну, рівень якого виявився вищий у хворих, у яких не було спастичності.

Аналіз отриманих даних концентрацій гальмівних нейромедіаторів робить очевидним факт нижчого рівня ГАМК, гліцину й таурину в групі хворих зі спастичністю порівняно з пацієнтами без спастики. Так, у хворих без ПС рівень ГАМК був на 31 % вищим ( $p < 0,01$ ), рівень гліцину – на 58 % ( $p < 0,01$ ), а вміст таурину – на 16 % ( $p > 0,05$ ) вищим, ніж у групі зі спастичністю.

Протягом шостого місяця після ПЦП виявлялася закономірність, яку ми спостерігали наприкінці гострого періоду, тобто рівень збуджувальних нейроамінокислот утримувався у достовірно вищій концентрації у групі хворих із ПС порівняно з пацієнтами без спастичності та з контрольною групою.

Відтак рівень глутамату, виміряний у хворих із ПС, перевищував значення у пацієнтів без спастичності на 95 % ( $p < 0,01$ ), глутаміну – на 38 % ( $p < 0,05$ ) аспартату – на 80 % ( $p < 0,01$ ) тирозину – на 36 % ( $p < 0,05$ ). Виняток становило значення вмісту аспарагіну, який був на 11 % вищим у групі пацієнтів без спастики ( $p < 0,05$ ). Водночас концентрація глутамату, глутаміну й тирозину в пацієнтів без спастичності не мала статистично значущої різниці порівняно з контролем ( $p > 0,05$ ). У цій же групі хворих рівень аспартату був достовірно вищим, ніж у контрольній групі, а аспарагіну – нижчим.

Щодо концентрації гальмівних нейромедіаторів, варто відзначити значно вищі значення рівня ГАМК та гліцину в хворих зі спастичністю, що мало статистичну значущість порівняно з групою без ПС ( $p < 0,01$  для глутамату й гліцину) та з контрольною групою ( $p < 0,01$  для глутамату й гліцину). У хворих без спастики концентрація ГАМК статистично не відрізнялась від контрольного значення, а рівень гліцину був достовірно нижчим ( $p < 0,05$ ). Рівень таурину збільшився в обох групах порівняно з контролем, але на відміну від ГАМК та гліцину, його концентрація була вищою у пацієнтів, які не мали спастичності. Зважаючи на співвідношення глутамат/ГАМК, слід зауважити, що у пацієнтів без спастичності його значення достовірно не відрізнялось від такого у контрольній групі ( $p > 0,05$ ), а у хворих із ПС порівняно з контрольним значенням воно було нижчим, що становило статистичну значущість ( $p < 0,01$ ).

Кореляційний аналіз бальної оцінки тяжкості інсульту у найгострішому періоді за шкалою NIHSS та вираженості спастичності на шостому місяці після інсульту показав наявність кореляційного зв'язку середньої сили ( $\tau = +0,57$ ,  $p < 0,05$ ). Статистичний аналіз залежності частоти прояву спастичності після перенесеного ПЦІ від судинного басейну, що відповідає зоні ішемії, показав, що найбільш високий показник кореляції виявлено між локалізацією вогнища інсульту в басейні середніх мозкових артерій і розвитком спастичності на шостому місяці ( $\tau = +0,458$ ;  $p < 0,05$ ). Характеризуючи взаємозв'язк між частотою спастичності після інсульту та вираженістю спастичності, слід зазначити найбільш сильний рівень кореляційного зв'язку між ступенем

спастичності, що був виміряний на шостому місяці та рівнем гліцину й таурину на 1-шу – 3-тю добу ( $\tau = -0,677$ ;  $p < 0,05$  для гліцину та  $\tau = -0,529$ ;  $p < 0,05$  для таурину). Також статистично значимий кореляційний зв'язок зі ступенями вираженості ПС виявлено для концентрації у плазмі крові аспартату й глутамату на 1-шу – 3-тю добу, глутамату на 19-ту – 21-шу добу та співвідношення рівнів глутамату/ГАМК на 1-шу – 3-тю добу ( $\tau = +0,486$ ,  $p < 0,05$ ;  $\tau = +0,467$ ,  $p < 0,05$ ;  $\tau = +0,423$ ,  $p < 0,05$ ;  $\tau = +0,425$ ,  $p < 0,05$  відповідно).

Вимірювання електронейроміографічних параметрів Н-рефлексу ( $H/M_{\text{макс.}}$ ) та F-хвилі з ліктьового нерва ( $F/M_{\text{макс.}}$ ,  $F_{\text{сер. ампл.}}$ ) на стороні парезу показало, що порівняно з реабілітаційними техніками у вигляді монотерапії спастичності комбінація реабілітації з фармакологічними протиспастичними препаратами (толперизон чи тизанідин) більшою мірою знижує підвищену збудливість спінальних мотонейронів у хворих із ПС. При порівнянні груп пацієнтів, які приймали додатково фармакологічні препарати (толперизон або тизанідин), дещо більше зниження спінальної активності виявлено для пацієнтів із групи тизанідину, однак достовірної різниці не спостерігали ( $p > 0,05$ ).

Під час порівняння динаміки регресу підвищеного м'язового тону між групами пацієнтів, які вживали толперизон або тизанідин, із застосуванням МША та МШТ зафіксовано достовірну різницю лише при оцінюванні за МШТ. Оскільки власне цей параметр МШТ оцінює стан рефлексу на розтягування, у забезпеченні якого важливу роль відіграє морфологічно-функціональний стан самого м'яза, можна зробити висновок, що толперизон порівняно з тизанідином сильніше впливає на периферійні механізми формування спастичності.

Динаміка показників больових відчуттів, оцінюваних за Візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) болю, у хворих, які окрім реабілітації приймали тизанідин, була статистично достовірно кращою, ніж у хворих, що лише займалися з реабілітологом ( $p < 0,01$ ) або ж окрім реабілітації приймали толперизон ( $p < 0,05$ ).

## ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення й наведено нові дані щодо уточнення патогенетичних особливостей ПС шляхом комплексного багатофакторного клініко-параклінічного дослідження з аналізом клініко-неврологічних, лабораторних, інструментальних характеристик для оптимізації лікувальної тактики.

2. Встановлено, що клінічний перебіг гострого періоду ПЦП не супроводжувався виявленням спастичності, тоді як частота розвитку ПС наприкінці раннього відновного періоду (на шостому місяці) становила 49,5 %.

3. Відмінність у нейрофункціональних параметрах F-хвилі з ліктьового нерва між двома групами хворих, зі спастичністю та без неї, виявляється у найгострішому періоді П й полягає в тому, що для пацієнтів, які на шостому місяці мають спастичність, характерні вищі показники активності спінальних мотонейронів.

4. У найгострішому періоді П спостерігається наявність певного компенсаторного нейромедіаторного механізму, характерного для хворих, у яких не виявляється підвищення м'язового тону після перенесеного ПЦП та невластивого хворим, які на шостому місяці післяінсультного періоду мають спастичність. Порівняльний аналіз нейроамінокислотного спектру плазми крові у ранньому відновному періоді між групою хворих зі спастичністю і хворими без неї показав достовірно підвищені рівні усіх нейромедіаторів у пацієнтів зі спастичністю (порівняно з групою контролю). Водночас у хворих без спастичності лише підвищилася концентрація аспартату, аспарагіну, таурину та знизився рівень гліцину порівняно з контрольною групою. Таким чином, отримані результати показують наявність активації системи збуджувальних і гальмівних нейромедіаторів у хворих, у яких виявлялася ПС на шостому місяці після перенесеного ПЦП.

5. Існує кореляційний зв'язок середньої сили між ступенем вираженості спастичності на шостому місяці після перенесеного ПЦП і концентрацією гліцину, таурину, аспартату й глуматату на 1-шу – 3-тю добу,



глутамату на 19-ту – 21-шу добу та співвідношення рівнів глутамату/гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) на 1-шу – 3-тю добу.

6. Визначено математично-прогностичну модель розвитку спастичності з використанням таких показників: параметр  $F/M_{\text{макс}}$  на стороні парезу на 1-шу – 3-тю добу,  $F_{\text{амп. сер.}}$  на здоровій стороні на 19-ту – 21-шу добу, рівень ГАМК на 1-шу – 3-тю добу, рівень глутаміну на 1-шу – 3-тю добу, рівень аспарагіну на 1-шу – 3-тю добу, рівень гліцину на 1-шу – 3-тю добу, рівень аспартату на 19-ту – 21-шу добу, рівень ГАМК на 19-ту – 21-шу добу, рівень глутамату на 19-ту – 21-шу добу, рівень аспарагіну на 19-ту – 21-шу добу, співвідношення глутамат/ГАМК на 19-ту – 21-шу добу.

7. Призначення толперизону чи тизанідину разом із реабілітаційними заходами має достовірно статистично кращий вплив на зниження ступеня спастичності, ніж лише курс реабілітації. Толперизон більшою мірою, ніж тизанідин, впливає на зниження рефлексу на розтягування, що проявляється достовірно вищим показником динаміки за Модифікованою шкалою Гардье ( $19,88 \pm 2,44$  для групи, в якій приймали толперизон, та  $8,88 \pm 0,92$  для групи, де приймали тизанідин,  $p < 0,01$ ). У випадку наявності болю, пов'язаного зі спастичністю м'язів, більш виражений знеболювальний ефект має тизанідин (регрес болю за ВАШ у групі пацієнтів, які приймали тизанідин, становив  $20,9 \pm 3,6$ , а в групі хворих, які приймали толперизон,  $-7,2 \pm 1,5$ ,  $p < 0,05$ ).

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. З метою покращити прогнозування розвитку спастичності на шостому місяці після перенесеного ПЦШ в клінічній практиці поряд із оцінкою відомих предикторів спастичності доцільно досліджувати F-хвилю з ліктювого нерва та нейроамінокислотний спектр плазми крові, що дає можливість спрогнозувати розвиток ПС у хворих ще в гострому періоді.

2. У лікуванні спастичності слід надавати перевагу комбінації реабілітаційної терапії з толперизоном.

3. У випадку наявності болю, пов'язаного з вимушеним положенням кінцівок через спастичність, для редукції спастичного гіпертонусу краще надавати перевагу тизанідину.

### **СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Паєнок А. В. Післяінсультна спастичність: патофізіологія та методи дослідження (огляд проблеми) / А. В. Паєнок, І. М. Цюмрак, С. Я. Кирилюк // Український неврологічний журнал. – 2014. – № 2 – С. 18–24. *(Дисертант самостійно провела аналіз даних літератури, оформила роботу та сформулювала висновки).*

2. Payenok A. Comparison of the dynamic changes of amino acid blood plasma spectrum in patients with the primary cerebral ischemic stroke depending on the postapoplectic spasticity development in the recovery period / A. Payenok, M. Bilobryn, I. Mitelman // EUREKA: Health Sciences. – 2016. – Vol. 3. – P. 17–23. *(Дисертант самостійно провела аналіз даних літератури, здійснила клініко-неврологічне обстеження та забір крові у хворих, аналіз, статистичну обробку результатів дослідження, оформила роботу, сформулювала висновки).*

3. Паєнок А. В. Особливості зміни параметрів F-хвилі з ліктьового нерва у динамічному спостереженні за пацієнтами з гострим ішемічним інсультом / А. В. Паєнок, І. М. Мітельман // Науковий журнал “ScienceRise”. – 2016. – № 4/3 (21). – С. 49–53. *(Дисертант самостійно провела аналіз даних літератури, здійснила клініко-неврологічне обстеження, аналіз, статистичну обробку результатів дослідження, оформила роботу та сформулювала висновки).*

4. Паєнок А. В. Характеристика взаємозв'язку післяінсультної спастичності із клінічними та параклінічними факторами / Паєнок А. В., Мітельман І. М. // Науковий журнал “ScienceRise”. – 2016. – № 8 (4). – С. 42-46. *(Дисертант самостійно провела аналіз даних літератури, здійснила клініко-неврологічне обстеження та забір крові у хворих, аналіз, статистичну обробку результатів дослідження, оформила роботу та сформулювала висновки).*

5. Паєнок А.В. Можливості електронейроміографічного

прогнозування розвитку післяінсультної спастичності / Паєнок А. В., Білобрин М. С., Мітельман І. М. // Науковий журнал “Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія”. – 2016. – № 3 (17). – С. 11–16. *(Дисертант самостійно провела аналіз даних літератури, здійснила клініко-неврологічне обстеження, аналіз, статистичну обробку результатів дослідження, оформила роботу та сформулювала висновки).*

6. Мітельман І. М. Особливості оцінки м'язового тону та функціонального стану спінальних структур у пацієнтів із післяінсультною спастичністю на тлі фармакологічної корекції / І. М. Мітельман // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2016. – № 1. – С. 98–102. *(Дисертант самостійно провела аналіз даних літератури, здійснила клініко-неврологічне обстеження, аналіз, статистичну обробку результатів дослідження, оформила роботу та сформулювала висновки).*

7. Мітельман І. М. Особливості оцінювання динаміки регресу післяінсультної спастичності в ході медикаментозної корекції, взаємозв'язок шкал та нейрофізіологічних даних // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього». – Дніпропетровськ, 2015. – С. 55–59. *(Дисертант самостійно провела аналіз даних літератури, здійснила клініко-неврологічне обстеження, аналіз, статистичну обробку результатів дослідження, оформила тези).*

8. Payenok A.V. Comparing plasma levels of excitatory and inhibitory neuro amino acids in first-ever acute ischemic stroke survivors depending on the existence of post-stroke spasticity on the 6<sup>th</sup> month after stroke / Payenok A.V., Mitelman I. M., Bilobryn M. S. // 56<sup>th</sup> International Neuropsychiatric Congress «Mind and Brain», Abstract book. – Pula, 2016. – P. 90. *(Дисертант самостійно провела аналіз даних літератури, здійснила клініко-неврологічне обстеження, аналіз, статистичну обробку результатів дослідження, оформила тези).*

## АНОТАЦІЯ

**Мітельман І. М. Клініко-параклінічна характеристика післяінсультної спастичності та фармакологічні методи її корекції. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2017.

Дисертаційна робота присвячена вивченню особливостей патогенезу післяінсультної спастичності, зокрема, ролі збуджувальних і гальмівних нейроамінокислот, активності спінальних мотонейронів. Здійснено аналіз клінічних і параклінічних факторів ризику розвитку післяінсультної спастичності й за допомогою дискримінантного аналізу розроблена модель прогнозування ризику формування спастичності після первинного ішемічного інсульту, проведено порівняльне дослідження ефективності тизанідину в комбінації з реабілітацією, толперизону в комбінації з реабілітацією та реабілітацією у вигляді мототерапії для регресу спастичності.

За результатами комплексного обстеження 97 хворих у найгострішому, гострому та ранньому відновному періодах ішемічного інсульту з'ясовано, що клінічний перебіг гострого періоду не супроводжувався виявленням спастичності, тоді як частота розвитку післяінсультної спастичності наприкінці раннього відновного періоду (на шостому місяці) становила 49,5 %. Відмінність у нейрофункціональних параметрах F-хвилі з ліктьового нерва між двома групами хворих, зі спастичністю та без неї, виявляється у найгострішому періоді ішемічного інсульту й полягає в тому, що для пацієнтів, які на шостому місяці мають спастичність, характерні вищі показники активності спінальних мотонейронів. Порівняльний аналіз нейроамінокислотного спектра плазми крові групи хворих зі спастичністю та без неї показав достовірно підвищені рівні усіх нейромедіаторів у пацієнтів зі спастичністю порівняно з групою контролю. Водночас у хворих без спастичності спостерігалось лише підвищення концентрації аспартату, аспарагіну, тирозину та пониження рівня гліцину порівняно з контрольною групою. Під час простого проспективного порівняльного клінічного дослідження виявлено, що призначення толперизону чи тизанідину разом із реабілітаційними заходами має кращий вплив на

зниження ступеня спастичності, ніж лише курс реабілітації; толперизон порівняно з тизанідіном має кращий ефект на зниження рефлексу на розтягування у пацієнтів із післяінсультною спастичністю; у випадку наявності болю, пов'язаного зі спастичністю м'язів кращий знеболювальний ефект має тизанідин

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, післяінсультна спастичність, нейроамінокислоти, F-хвиля з ліктьового нерва, тизанідин, толперизон, реабілітація.

## АННОТАЦІЯ

**Мительман И. Н. Клинико-параклиническая характеристика послеинсультной спастичности и фармакологические методы ее коррекции. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.15 – нервные болезни. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины, Киев, 2017.

Диссертация посвящена изучению особенностей патогенеза постинсультной спастичности, в частности, роли возбуждающих и тормозных нейроамінокислот, активности спинальных мотонейронов. В работе также проанализированы клинические и параклинические факторы риска развития постинсультной спастичности и с помощью дискриминантного анализа разработана модель прогнозирования риска формирования спастичности после первичного ишемического инсульта, проведено сравнительное исследование эффективности тизанидина в сочетании с реабилитацией, толперизона в сочетании с реабилитацией и реабилитацией в виде мототерапии для регресса спастичности.

В результате комплексного обследования 97 больных в острейшем, остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта было установлено, что клиническое течение острого периода не сопровождается выявлением спастичности, в то время как частота развития постинсультной

спастичности в конце раннего восстановительного периода (на шестом месяце) составила 49,5 %. Отличие в нейрофункциональных параметрах F-волны с локтевого нерва между двумя группами больных, со спастичностью и без нее, выявляется в острейшем периоде ишемического инсульта и заключается в том, что для пациентов, которые на шестом месяце имеют спастичность, характерны более высокие показатели активности спинальных мотонейронов. Сравнительный анализ нейроаминокислотного спектра плазмы крови группы больных со спастичностью и без нее показал достоверно повышенные уровни всех нейромедиаторов у пациентов со спастичностью (по сравнению с группой контроля). В это же время у больных без спастичности наблюдалось только повышение концентраций аспартата, аспарагина, тирозина и понижение уровня глицина по сравнению с контрольной группой. В ходе простого проспективного сравнительного клинического исследования было выявлено, что толперизон или тизанидин вместе с реабилитационными мероприятиями оказывает более сильное влияние на снижение степени спастичности, чем только курс реабилитации; толперизон по сравнению с тизанидином более эффективен для снижения рефлекса на растяжение у пациентов с постинсультной спастичностью; при наличии боли, связанной со спастичностью мышц, лучшим обезболивающим эффектом обладает тизанидин.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, постинсультная спастичность, нейроаминокислоты, F-волна с локтевого нерва, тизанидин, толперизон, реабилитация.

## SUMMARY

**Mitelman I. M. Clinical and paraclinical characteristics of post-stroke spasticity and pharmacological methods of its correction. – Manuscript.**

The dissertation for obtaining a scientific degree of the candidate of Medical Science in speciality 14.01.15 - neurology. – P. L. Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2017.

This dissertation is devoted to the peculiarities of pathogenesis of post-stroke spasticity, particularly to the role of excitatory and inhibitory neuro amino acids, the activity of spinal motor neurons, and determination of some clinical and para-clinical risk factors of post-stroke spasticity development. Using discriminant analysis had helped to develop a model predicting the risk of spasticity development after first-ever ischemic stroke, was conducted a comparative study of the efficiency of tizanidine in combination with rehabilitation, tolperisone in combination with rehabilitation and rehabilitation as a monotherapy for reduction of post-stroke spasticity.

According to a comprehensive survey of 97 patients in the most acute, acute and early recovery period of ischemic stroke was found that the clinical course of acute period was not accompanied by the identification spasticity, while the incidence of post-stroke spasticity at the end of early recovery period (during the sixth month) amounted to 49.5%. The difference in ulnar nerve F-wave's neurofunctional parameters between the two groups of patients (with spasticity and without it), is found in the most acute period of ischemic stroke and rooted in that patients who have post-stroke spasticity, characterized by higher levels of spinal motor neurons activity. Comparative analysis of neuro amino acid's plasma levels of patients with spasticity and without it showed significantly elevated levels of neurotransmitters in all patients with spasticity (compared to the control group). At the same time in patients without spasticity we observed increased concentrations only of aspartate, asparagine, tyrosine and lower concentration of glycine compared to control group. A simple prospective comparative clinical study found that the combination of tolperisone or tizanidine along with rehabilitation has better effect on reducing spasticity than just rehabilitation; tolperisone compared to tizanidine has better effect on reducing of the increased stretch reflex in patients with post-stroke spasticity; if there is pain associated with muscle spasticity tizanidine has shown better analgesic effect.

**Key words:** ischemic stroke, post-stroke spasticity, neuro amino acids, ulnar nerve F-wave, tizanidine, tolperisone , rehabilitation.

**СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ІІ	– ішемічний інсульт
ВАШ	– візуально-аналогова шкала оцінки болю
ГАМК	– гамма-аміномасляна кислота
МША	– Модифікована шкала Ашфорта
МШТ	– Модифікована шкала Тардье
ПІС	– післяінсультна спастичність
ПЦІ	– первинний церебральний ішемічний інсульт
ЦВЗ	– цереброваскулярні захворювання
$F_{\text{амп.сер.}}$	– середня амплітуда F-хвилі з ліктьового нерва
$F/M_{\text{макс.}}$	– співвідношення максимальної F-хвилі й максимальної M-відповіді