

ВІДЗИВ
офіційного опонента професора Зозулі І.С. на дисертаційну роботу на
здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
Трепет Ганни Сергіївни на тему
«Ізольовані інфаркти мозочка: особливості координаторних та
нейропсихологічних порушень у динаміці лікування в гострій та
відновний період» за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби

Актуальність теми дисертації. Проблема інсульту в мозочку останнім часом привертає все більшу увагу дослідників і лікарів як у нашій країні, так і за кордоном. Це зумовлено зростанням кількості людей, що переносять інсульт в мозочку та формуванням у них неврологічного дефіциту, який призводить до інвалідності у подальшому житті.

Діагноз інсульту в мозочку базується на наявності клінічних симптомів, які можуть бути досить варіабельними, з відсутністю їх специфічності, що потребує проведення комплексу інструментальних та лабораторних досліджень.

Згідно існуючих уявлень, кількість етіологічних факторів, що призводять до розвитку інсульту в мозочку, дуже велика, проте суттєвий внесок у виникнення та характер перебігу інсульту вносять артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, патологія серця, хребта, аномалії розвитку судин, генетичний фактор. Особливе місце в перебігу інсульту в мозочку займає набряк головного мозку з дислокаційним синдромом та компресією стовбура головного мозку.

Найчастішими симптомами інсульту в мозочку є мозочковий руховий синдром (кінетичний), атактична дисфункція. Проте, ще недостатньо вивчені особливості проявів нейропсихологічних порушень у виконавчій функції, візуально-просторовій обробці інформації, окремих аспектах мови, в модуляції когнітивних функцій, у вивченні особливостей клініки перехресного кірково-мозочкового дішизу.

Якраз автор дисертаційної роботи і задалась ціллю виявити особливості мозочкових рухових та когнітивних порушень у хворих з ізольованим

інфарктом мозочка в гострий і відновний періоди, удосконалити діагностичні критерії та розробити ефективні схеми лікування.

Автор поставила перед собою 6 завдань відповідно до мети, які успішно виконала, розробивши 8 ґрунтовних висновків та 4 практичні рекомендації.

До завдань відносяться: дослідити координаторні порушення та їх динаміку в гострий період інфаркту мозочка в залежності від ураженої артеріальної зони; провести порівняльний аналіз особливостей координаторних порушень при інфаркті мозочка в зонах васкуляризації різних судинних басейнів; визначити особливості нейропсихологічних порушень в гострий період інфаркту мозочка та оцінити зв'язок з судинним басейном мозочка; вивчити дискантні неврологічні порушення при перехресному мозочково-півкульному діашизі після гострого ізольованого мозочкового інфаркту; дослідити динаміку відновлення втрачених мозочкових рухових функцій на тлі лікування ізольованого інфаркту мозочка та у разі перехресного мозочково-півкульного діашизу.

В роботі були використані сучасні нейровізуалізуючі методи дослідження, структуровані та модифіковані шкали (NIHSS, ICARS, MMSE), нейропсихологічні методики (фігури Поппельрейтера, «Німий годинник», проби Хеда, 3 мінапоз, вивчення номінантної функції мови, предикативної мови, кінетичної організації мови, артикуляційних порушень, пам'яті, уваги (тест Струка) та інше.

Виходячи із наведеного вище, іде мова про виконання роботи на сучасному рівні, з проведенням статичної обробки, внесенням нових даних у вивчення ізольованого інфаркту мозочка. Це дало можливість автору зробити суттєву наукову новизну. Останнє заключалось в тому, що вперше проаналізовані особливості атактичних порушень у хворих з гострим ізольованим інфарктом мозочку, рухові порушення, нейропсихологічні розлади, які проявлялися зміною гнозису та праксису, порушення послідовності та організації діяльності, належністю вербальних та

літеральних парафазій. Автором вперше описано взаємозв'язки між атактичними проявами у хворих з гострим ізольованим інфарктом мозочка та дистантними руховими та чутливими вогнищевими симптомами, які виникали за рахунок ураження кори лобних і тім'яних часток контрлатеральної півкулі головного мозку, які знаходились поза межею васкуляризації мозочкових артерій – перехресний мозочково-півкульний діашиз.

Автором обґрунтовано схеми лікування ішемічних мозочкових інфарктів та ґрунтовно описано відновлення втрачених функцій на різних етапах.

Робота має велике **практичне значення**, яке заключається у розробці діагностичних критеріїв ішемічних інсультів в мозочку з використанням комплексного клініко-неврологічного, нейровізуалізаційного, нейропсихологічного обстеження та в розробці схем лікування цієї патології.

Робота впроваджена в лікувально-діагностичний процес у ряді лікувальних закладів м. Києва та в педагогічний процес на кафедрі неврології НМУ імені О.О. Богомольця.

Дисертаційна робота пов'язана з науковими розробками кафедри неврології НМУ імені О.О. Богомольця і має свій реєстраційний номер.

Робота **широко висвітлена** і обговорена на вітчизняних і, особливо, на міжнародних форумах (Відень, Стамбул, Берлін, Копенгаген).

За темою дисертаційної роботи **опубліковано** 13 наукових праць (із них 1 – особиста), 1 – у міжнародному виданні і 7 – в наукометричних базах. Опубліковано 5 тез, з яких 4 – закордонні.

Структура і обсяг дисертації

Дисертація викладена на 151 сторінці комп'ютерного тексту і включає вступ, огляд літератури, розділ матеріал та методи, 5 розділів особистих досліджень, узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, додатків, переліку використаної літератури, з яких 201 написаних латиницею і тільки 32 – кирилицею. В роботі 13 таблиць і 16 рисунків.

Огляд літератури написаний на 30 сторінках і включає 5 підрозділів, в яких дисертант дає сучасні погляди на соматотопічну організацію функції мозочка, основні координаторні синдроми ураження різних артеріальних територій васкуляризації територій мозочка, особливості атактичних порушень, нейропсихологічних змін при ураженні мозочку та описує дисертантні неврологічні порушення після ізолюваного інфаркту мозочка.

Огляд літератури побудований логічно, написаний професійно. Зауважень не має.

II розділ «Матеріал та методи дослідження» викладено на 14 сторінках. Дисертант приводить загальну характеристику хворих, методи дослідження і конкретно клінічні методи діагностики мозочкового рухового синдрому, нейропсихологічні тести оцінки, когнітивних функцій, методи нейровізуалізації та методи статистичної обробки матеріалу.

В цьому розділі слід відмітити, що дисертантом обстежено і проліковано 60 пацієнтів (40 чоловіків та 20 жінок) з мозочковим ізолюваним ішемічним інсультом в Олександрівській міській клінічній лікарні м. Києва. Хворі були госпіталізовані у перші 24 години від часу виникнення інсульту. Контрольну групу склали 20 осіб з дисциркуляторною енцефалопатією I-II ст. Середній вік основної групи складав $57,9 \pm 14,7$, контрольної – $55,2 \pm 14,4$ років.

Основним етіологічним фактором мозочкових інфарктів були: АГ – 47 пацієнтів, у 6 – в поєднанні з ЦД, ІХС – у 42 хворих, порушення ритму серця – у 18. У хворих спостерігалась гіперхолестеринемія, атеросклеротичні бляшки в артеріях, надлишкова вага, мігрень, тютюнопаління.

У 48 пацієнтів мозочковий інфаркт виникав гостро, у 12 – під час сну або після пробудження.

Патогенетичний підтип інсульту мозочку дисертант встановлювала за критеріями TOAST, які ґрунтуються на урахуванні чинників ризику, клінічних особливостей і даних нейровізуалізації.

Для визначення рухового синдрому використана шкала ICARS, тяжкості інсульту – NIHSS, для оцінки життєдіяльності – шкала Ренкіна, рівень повсякденної активності – індекс Бартел; нейропсихологічні методи (теорія ВПФ Виговського-Лурія), статистичний аналіз включав оцінку 22 нейропсихологічних проб. Проводився кореляційний зв'язок між нейропсихологічними даними і клінікою з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона. Автором досліджувався гнозис (оптико-просторовий), праксис (кінестетичний, просторовий), мова (домінантна, предикативна, кінестетична, артикуляційна, письмова), словесна короткострокова пам'ять, увага, робоча пам'ять та виконавчі функції.

Із методів нейровізуалізації – МРТ.

III розділ присвячено «**Власним дослідженням**» і він складається із 5 підрозділів і викладений на 28 сторінках.

Розділ включає 31 клініко-неврологічну характеристику гострого ізолюваного інфаркту мозочка; особливості мозочкового рухового синдрому при інфарктах на території васкуляризації верхньої артерії мозочка, задньої нижньої артерії мозочка, передньої нижньої артерії мозочка. Підрозділ 3.3 висвітлює клініко-неврологічні порушення після гострого унілатерального інфаркту мозочка з феноменом перехресного мозочково-півкульного діашизу. Підрозділ 3.4 висвітлює особливості нейропсихологічних змін у цих хворих, а підрозділ 3.5 – динаміку відновлення мозочкового рухового синдрому на тлі лікування в різні періоди спостереження.

Автор визначає, що із 6 обстежених хворих у 50% діагностовано атеротромботичний підтип, у 33,3% - кардіоемболічний, у 5% - лакунарний, у 3,3% - гемодинамічний і у 8,3% - підтип остаточно не визначений.

У 38,3% хворих за шкалою NIHSS був легкого ступеня неврологічний дефіцит, у 56,6% - середнього ступеня. У 16 пацієнтів інсульт був зумовлений перехресним мозочково-півкульним діашизом як наслідок метаболічних порушень у півкулях великого мозку контрлатерально відповідно до ураженої півкулі мозочку.

За шкалою Ренкіна автор дає характеристику показника інвалідизації: легкі порушення життєдіяльності (1,7%), помірні (61,7%), тяжкі (36,6%), коли пацієнти неспроможні були ходити без сторонньої допомоги. Спектр атактичних порушень був різним. За шкалою ICARS жоден показник не відповідав нормальним параметрам.

Далі дисертант дуже скрупульозно дає характеристику неврологічного дефіциту за судинними ділянками мозочка відповідно до класифікації Tatul зі співавторами (1996) «Артеріальні території головного мозку. Стовбур і мозочок» і даних Marinkovic (1995), щодо артеріального кровопостачання мозочка і досліджувала наступні судинні території: верхня мозочкова (ВАМ), задня нижня артерія мозочка (ЗНАМ), передня нижня артерія мозочка (ПНАМ).

Вказує, що найчастіше ізольований інфаркт був на території верхньої артерії мозочка (54,4%) з ураженням медіальної або латеральної гілки ВАМ і найчастіше був зумовлений кардіоемболією.

Автор зазначає, що класично атактичні порушення у кінцівках були при пошкодженні півкуль мозочка і рідко пов'язані з пошкодженням стовбура головного мозку. У хворих при ураженні ВАМ була дизартрія (100%), порушення рівноваги тіла (90%), латеропульсія (78%), тулубова атаксія (55,6%). При ураженні медіальної гілки ВАМ найчастіше була дизартрія (атаксія мови).

При ураженні медіальної гілки ЗНАМ у 100% пацієнтів було запаморочення, нудота (87%), латеропульсія в сторону ураження, порушення рівноваги тіла, горизонтальний ністагм, а при ураженні латеральної гілки були крім вище перерахованих – адіадохокінез, інтенційний тремор. Не було запаморочення і ністагма.

При ураженні ПНАМ були запаморочення, вестибулярні порушення, спонтанний ністагм, горизонтально-ротаторний, сенсоневральна втрата слуху, шум у вусі.

Дисертант вперше професійно описує феномен перехресного мозочково-півкульного діашизу, при якому спостерігалися не лише мозочкові порушення але й рухові і чутливі розлади на протилежній стороні, які зумовлені ішемією лобної та тім'яної часток головного мозку. Тобто тяжкість стану хворих залежав від осередкових уражень віддалених супратенторіальних ділянок головного мозку.

В підрозділі 3.4 описує нейропсихологічні порушення у пацієнтів з гострим ізолюваним інфарктом мозочку. Вони були вивчені у 25 хворих.

Вони проявлялися поліморфізмом та значною вираженістю симптомів у вигляді порушення пам'яті, уваги, контролю, праксису, просторової діяльності, швидкої втоми, нервової збудливості, утруднення засвоєння нової інформації та одночасного виконання декількох завдань.

Порушення праксису частіше було динамічного, просторового та кінестетичного, утруднення реалізації психічного акту як рухового, так і мнестично-інтелектуального. Значні зміни були виявлені при дослідженні оповідної мови, номінативної мови, артикуляції, спостерігалися літеральні та вербальні парафазії, мале вживання дієслівних слів. Був порушений спектр письма у вигляді деавтоматизації, пропусками букв, слів.

З допомогою тесту Струка були виявлені порушення у використанні стандартизованих завдань. Спостерігалась інтерференція «конфлікт» між двома процесами діяльності кори головного мозку: словесно-мовних і сенсорно-перцептивних (безпосереднє відображення об'єктивної реальної діяльності). Це також залежало від величини ураженої судинної території. Так при ураженні ВАМ спостерігалися достовірно значущі зміни зорового гнозису (актуалізації зорових уявлень).

Автор встановила, що використання шкали MMSE у даної категорії хворих не є доцільним.

Дуже важливим є заключення автора, що у даної категорії хворих не спостерігалися грубі розлади пам'яті та орієнтації, ці зміни не досягли ступеня розпаду функцій.

Підрозділ 3.5 описує динаміку (відновлення) мозочкові-рухового синдрому під дією лікувально-реабілітаційного процесу (на 14-21 та 90 добу). Досліджували 44 хворих з ізольованим інфарктом мозочку і 16 – при наявності дистантного перехресного мозочково-півкульного діашизу.

Як початкову терапію автор використовувала антиагрегатні засоби (АСК), протинабрякову терапію (манітол), і цитоколін (по 1000 мг 10-14 днів в/в). Після проведеної терапії автор спостерігала позитивну динаміку як клінічну, так і нейропсихологічну, використовуючи ті ж шкали і показники.

Найсприятливішим був вихід мозочкового інфаркту у пацієнтів з інфарктом в басейні ВАМ і ПНАМ без проявів дистатного діашизу. На 90 добу проспективного спостереження у 70,7% пацієнтів спостерігалось повне функціональне відновлення, у 18,2% - помірне відновлення.

При діашизі на 90добу повне відновлення було у 50% обстежених і 33,3% - помірне.

Автор приходить до висновку, що цитиколін має сприятливий ефект на покращення атактичного дефіциту, а також у пацієнтів з перехресним кірково-мозочковим діашизом. Дана терапія, окрім високої клінічної ефективності, безпечна.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів роботи» написано логічно, зауважень не має.

Висновків 8, які логічно витікають із мети і завдань дисертаційної роботи.

Автореферат відповідає змісту роботи.

До зауважень я відніс би:

1. Розподіл підрозділів III розділу на окремі розділи.
2. Є деякі граматичні і стилістичні неточності.

Проте, ці зауваження не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи.

Для дискусії прошу відповісти:

1. Чому ніде не звучать дані МРТ-дослідження?

2. Яким методом визначали території ураження судинних басейнів мозочка?

3. Чому в роботі звучить територія васкуляризації судин мозочка, а не басейн (зона)?

4. Чому не визначали внутрішньо-мозкові гіпертензії адже це ЗЧЯ і гіпертензія повинна бути?

5. До цього – чому не має консультації окуліста для огляду очного дна?

Заключення. Дисертаційна робота Трепет Ганни Сергіївни на тему «Ізольовані інфаркти мозочка: особливості координаторних та нейропсихологічних порушень у динаміці лікування в гострий та відновний період» за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби є закінченою науково-дослідною роботою, яка вносить нові дані в діагностику та лікування хворих з гострим ізольованим мозочковим інфарктом залежно від ураженої зони васкуляризації відділів мозочка та поєданого дискантного ураження кори головного мозку (мозочкові-кірковий діашиз), базуючись на даних комплексного клінічного, нейровізуалізаційного і нейропсихологічного дослідження. Показано ефективність використання в комплексному лікуванні пацієнтів з інфарктом мозочку цитиколіна.

Робота повністю відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567, які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата (доктора філософії), а лікар Трепет Г.С. заслуговує на присудження цього ступеня за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Офіційний опонент

завідувач кафедри медицини невідкладних станів

НМАПО імені П.Л.Шупика

д.мед.н., професор

Засл. діяч науки і техніки України

І.С. Зозуля