

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Мітельман Ірини Миколаївни на тему «Клініко-параклінічна характеристика післяінсультної спастичності та фармакологічні методи її корекції», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Актуальність теми.Щорічно близько у 15 млн населення світу стається інсульт. У майбутньому, згідно даних експертів ВООЗ, кількість інсультів буде швидше за все зростати, зважаючи на збільшення у популяції факторів ризику інсульту (артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, гіперхолестеринемії тощо) та постаріння населення. За даними літератури рухові розлади, що є наслідком інсульту, спостерігають близько у 60-83 % пацієнтів.

Проблема спастичності полягає не лише у тому, що підвищений тонус обмежує рухову активність, знижує здатність до самообслуговування, але й призводить до розвитку м'язових контрактур, деформації суглобів. Більшість пацієнтів із спастичністю страждають від болю (за даними досліджень ця кількість становить близько 72 %).Нейропатичний та ноціцептивний механізми болю сприяють розвитку структурних змін у м'язах, що веде в свою чергу до розвитку в останніх фіброзу та атрофій.

Спастичність, пов'язана з інсультом, має складний патогенетичний механізм.

В даний час непогано вивчені патофізіологічні основи формування спастичності, активно досліджується роль центральних та периферичних механізмів у цьому процесі.

Значного прогресу досягнуто у розумінні нейрохімічного забезпечення вищезгаданих механізмів. (зокрема, участі нейротрансмітерів).

Проте, залишаються не уточненими зміни спектру гальмівних та збуджуючих нейромедіаторів у динаміці найгострішого, гострого, раннього відновного періодів інсульту. Не з'ясовано нейрофункціональний стан

активності спінальних мотонейронів в ході динамічного спостереження у різні періоди інсульту. Потребують уточнення і предиктори формування спастичності після інсульту. Значний інтерес викликає інтерпретація наявних лікувальних програм при підвищенні м'язового тону, їх порівняльна ефективність у реабілітаційному процесі.

Зважаючи на спектр вищезгаданих проблем, які потребують уточнення, слід вважати тему даної дисертаційної роботи актуальною.

Зв'язок теми дисертаційної роботи з науковими програмами, планами, темами.

Робота була 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” (№ державної реєстрації 0105U007862, шифр теми ІН.26.02.0001.05).

Обґрунтованість наукових досліджень, положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації, їх достовірність.

Дисертація Мітельман І.М. базується на результатах багатофакторного клініко-параклінічного дослідження, в якому комплексно вивчено загально-клінічні, клініко-неврологічні, нейровізуалізаційні, лабораторні, інструментальні (електронейроміографічні) характеристики у пацієнтів, що перенесли ішемічний інсульт (в найгострішому, гострому та ранньому відновному періодах).

Метою дослідження стало покращення ефективності ранньої діагностики та прогнозування розвитку спастичності ПЦП шляхом вивчення патогенетичних та клініко-параклінічних особливостей її формування, а також порівняння ефективності лікування спастичності за допомогою реабілітаційних методик та їх комбінацій з препаратами з діючою речовиною толперизон та тізанідин.

Відповідно до мети було сформульовано 5 завдань.

Об'єктом дослідження був первинний церебральний ішемічний інсульт (найгостріший, гострий та ранній відновний період).

Предметом дослідження були клінічні, нейрофункціональні та біохімічні чинники формування післяінсультної спастичності.

В основу роботи покладено детальне вивчення та аналіз клініко-параклінічних характеристик 97 хворих, що перенесли первинний ішемічний інсульт (найгостріший, гострий та ранній відновний періоди).

Групи контролю обирались згідно з поставленою метою та завданнями дослідження.

Було використано наступні методики: загально-клінічне та клініко-неврологічне обстеження (з визначенням ступеня тяжкості інсульту за NIHSS, спастичності за модифікованою шкалою Ашфорта), нейровізуалізаційне (КТ) для визначення локалізації інсульту та його розмірів. Застосовували лабораторні методики (визначення концентрації у плазміквіглутамату, аспартату, глутаміну, аспарагіну, ГАМК, гліцину, тирозину, таурину).

З метою дослідження функціонального стану спінальних альфамотонейронів оцінювались електронейроміографічні параметри F-хвилі з ліктьового нерва ($F_{\text{амп. сер.}}$, $F/M_{\text{макс.}}$), H-рефлексу, виконувалась також міотонетрія. Методи дослідження, що використані в роботі є сучасними, інформативними, дозволяють отримати достовірні дані для інтерпретації отриманих результатів.

Отримані результати були опрацьовані з використанням методів статистичного аналізу. Для визначення достовірності результатів дослідження проводили статистичну обробку даних з використанням програм «Excel» і «Statistica» (Version 10.0).

Згідно принципів доказової медицини були чітко визначені критерії включення та виключення.

Усі наукові положення, що викладені в даному дисертаційному дослідженні, сформульовані висновки, представлені рекомендації є обґрунтованими, узгоджуються із змістом роботи, мають теоретичне та практичне значення.

Робота викладена на 128 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 29 таблицями, 10 рисунками. Список використаних джерел складається з 148 робіт (з них – 40 кирилицею, 108 – латиницею).

Таким чином, наукові положення дисертації є обґрунтованими і достовірними.

Новизна наукових положень, висновків та рекомендацій.

У дисертаційній роботі вперше комплексно визначені особливості патогенезу післяінсультної спастичності, базуючись на аналізі ряду біохімічних та нейрофункціональних параметрів, проаналізовано фактори ризику післяінсультної спастичності та встановлено вплив рівня нейроамінокислот в різні періоди інсульту.

Вперше здійснено динамічне спостереження та вивчення нейрофункціонального стану активності спінальних альфа-мотонейронів і вмісту в плазмі крові гальмівних та збуджуючих нейроамінокислот у залежності від формування післяінсультної спастичності, а також проведено кореляційний аналіз отриманих даних.

Здійснено порівняльну оцінку динаміки рівнів глутамату, аспартату, глутаміну, аспарагіну, ГАМК, гліцину, таурину та тирозину в найгострішому, гострому та ранньому відновному періодах після інсульту у пацієнтів з спастичністю та без неї на 6-ому місяці після інсульту. Встановлено відмінності в нейроамінокислотному спектрі плазми крові хворих обидвох груп.

Досліджено кореляційні зв'язки спастичності зі статтю, курінням в анамнезі, локалізацією інсульту залежно від басейну кровопостачання, сторони ураження. Також уточнено кореляційні зв'язки між ступенем вираженості спастичності,

щопов'язана з інсультом та нейрофункціональними параметрами активності спінальних мотонейронів та з концентрацією збуджуючих і гальмівних нейроамінокислот.

Вперше розроблена схема прогнозування розвитку спастичності на 6-му місяці після ПЦП з використанням параметрів F-хвилі з ліктьового нерва та концентрації збуджуючих і гальмівних нейроамінокислот, отриманих під час вимірювання на 1-3-тю та 19-21-шу добу.

Вперше проведено порівняльне дослідження ефективності реабілітаційних методик та поєднання їх з препаратами діючою речовиною толперизон та тізанідин.

Практичне значення отриманих результатів.

Автором запропонований комплекс обстеження (нейрофункціональне та лабораторне) для раннього прогнозування розвитку післяінсультної спастичності.

Важливим в практичному плані є те, що запропоноване комплексне дослідження дозволяє виділити групу ризику з розвитку післяінсультної спастичності.

Результати дослідження переконливо довели ефективність комплексного застосування реабілітаційних методик в поєднанні з фармакологічними препаратами.

Повнота викладення результатів дисертації в наукових працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових робіт, в тому числі 5 статей у наукових фахових виданнях рекомендованих ДАК України та які входять в міжнародні електронні наукометричні бази даних (з них 1 – одноосібно); одна стаття у науковому фаховому виданні іноземної держави; 1 теза доповіді у матеріалах науково-практичної конференції.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертація викладена на 128 сторінках друкованого тексту (з них 114 сторінок основного тексту) і складається зі вступу, огляду літератури, розділу, що присвячений матеріалу і методам дослідження, чотирьох розділів

власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, що складається з 148 робіт (з них – 40 написаних кирилицею, 108 – латиницею). Робота проілюстрована 29 таблицями та 10 рисунками.

В огляді літератури детально описані епідеміологія та медико- соціальні наслідки післяінсультної спастичності (ПІС), аналізуються сучасні дані щодо патогенезу ПІС, описуються відомості про клінічні предиктори формування ПІС, автором наводяться сучасні методи оцінювання спастичності. В заключенні розділу автор підводить підсумок щодо аналізу літературних джерел, описує подальші перспективи у дослідженні проблемних аспектів спастичності після інсульту, включаючи, як патогенетичні (патофізіологічні, патохімічні), так і реабілітаційні, профілактичні.

Розділ 2 «Матеріал та методи дослідження». У підрозділі «Загальна характеристика хворих» наводиться об'єкт дослідження, кількість пацієнтів (97), критерії включення та виключення. Автор наводить схему дослідження та використані шкали.

При віковому аналізі пацієнтів зазначається, що середній вік становив (60,13±0,92) роки. Перелічуються основні фактори ризику інсульту, зазначаються ступені тяжкості інсульту (за NIHSS).

У 51,6 % інсульт був середньої тяжкості, у 37,1 – легкий, у решти – тяжкий.

Залежно від судинного басейну інсульт у каротидному басейні мали 74 пацієнти (з них в СМА – 48, в ПМА – 26), у вертебро-базиллярному басейні – 23 хворих.

У цьому ж підрозділі аналізуються скарги хворих та вогнищева неврологічна симптоматика.

Встановлено підтипи ПІ (атеротромботичний – у 46,4 %, кардіоеMBOLІчний – у 19,6 %, лакунарний – у 17,5 %, криптогенний – у 16,5%).

У ранньому відновному періоді у 49,5 % було встановлено ПІС (37,5 % – мали «3 ступінь», 29,2 % – «2 ступінь», 16,7 % – «4 ступінь», 12,5 % – «1 ступінь», 4,1 % – «5 ступінь»).

У цьому ж розділі автор приводить таблицю, в якій демонструє розподіл хворих залежно від методу лікування ПІС.

У підрозділі «Методики дослідження» описуються методики електронейроміографічного дослідження з наведеними в таблиці нормативними параметрами, методика оцінки ступеня тяжкості інсульту (NIHSS) та ступеня спастичності (Ашфорта), шкала Тардье (за 5-бальною системою) та шкала функціональної незалежності (FIM) для оцінки функціональної активності післяінсультних хворих.

Також автор детально описує методику міотометрії для оцінки амплітуди м'язового тону та шкалу ВАШ.

У цьому ж підрозділі наводиться детальний опис лабораторного дослідження амінокислотного складу плазми крові.

Розділ 3 «Функціональний стан спінальних мотонейронів, досліджений за допомогою електронейроміографічних параметрів» складається з 2-х підрозділів.

У першому аналізуються отримані дані дослідження функціонального стану збудливості спінальних мотонейронів в найгострішому, гострому та ранньому відновному періодах ішемічного інсульту.

При аналізі отриманих результатів у групі пацієнтів, у яких через 6 місяців після ішемічного інсульту не спостерігалось підвищення м'язового тону, у найгострішому періоді відмічалось достовірне зниження середньої амплітуди F-хвилі на стороні парезу ($p < 0,05$) та достовірне зниження показника $F/M_{\text{макс}}$ ($p < 0,05$) відносно здорової сторони. Наприкінці гострого періоду (19-21 доба) та протягом 6-го місяця після інсульту у цих пацієнтів відмічалось достовірне ($p < 0,05$) зростання числових значень показників середньої амплітуди F-хвилі на ураженій кінцівці в 5,8 та 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 другому підрозділі проводиться порівняльна характеристика функціонального стану збудливості спінальних мотонейронів у пацієнтів після перенесеного інсульту з післяінсультною спастичністю та без неї.

У групі пацієнтів, у яких протягом шестимісячного спостереження розвинулася післяінсультна спастика, в найгострішому періоді ішемічного інсульту спостерігалось тенденція до деякого зниження середньої амплітуди F – хвилі та $F/M_{\text{макс}}$ на ураженій руці, в порівнянні зі здоровою кінцівкою, однак ця різниця не була достовірною ($p > 0,05$). Так само, як у пацієнтів без спастичного гіпертонусу, для пацієнтів зі спастичністю теж характерним було достовірне ($p < 0,05$) у порівнянні з 1-3 добою зростання середньої амплітуди F – хвилі на стороні парезу/плегії наприкінці гострого періоду та протягом 6 – го місяця після інсульту. Але порівняно з пацієнтами без спастичності, середня амплітуда F- хвилі зростала у меншій мірі: у 3,2 та 3,1 рази, на 19-21 добу та протягом 6-го місяця відповідно.

Аналіз отриманих результатів показав, що відмінність у нейрофункціональних параметрах F-хвилі з ліктьового нерва між двома групами хворих, із спастичністю та без неї, виявляється у найгострішому періоді II та полягає в тому, що для пацієнтів, які на 6-ому місяці мають спастичність, характерні вищі показники активності спінальних мотонейронів.

Розділ написаний грамотно, добре проілюстрований 4 таблицями.

Розділ 4 «Вивчення нейроамінокислотного спектру плазми крові хворих в залежності від розвитку післяінсультної спастичності складається з 4 підрозділів.

В першому підрозділі аналізуються динамічні зміни концентрації збуджуючих (глутамат, глутамін, аспартат, аспарагін, тирозин) та гальмівних (ГАМК, гліцин) нейроамінокислот у хворих з ішемічним інсультом.

Контрольну групу склали 15 хворих з ХІМ.

У другому, третьому та четвертому підрозділах даного розділу автор аналізує порівняльну характеристику рівнів збуджуючих та гальмівних нейроамінокислот у хворих обидвох груп (зі спастичністю та без неї) у різні періоди – найгострішому (підрозділ 4.2), гострому (підрозділ 4.3), ранньому відновному (підрозділ 4.4).

Аналіз отриманих даних дозволив зробити заключення, що у найгострішому періоді II достовірно підвищувався рівень глутамату та ГАМК у групі хворих, які не мають спастичності у ранньому відновному періоді, та достовірне збільшення рівня лише глутамату в групі хворих зі спастичністю на 6-ому місяці. Співвідношення вмісту глутамату до вмісту ГАМК значно зросло у групі хворих зі спастичністю, порівняно з групою контролю і з групою хворих без спастичності (глутамат/ГАМК у групі контролю становило значення 30,0, у групі без спастичності 17,1 та 74,5 у групі зі спастичністю).

Тобто, автор робить висновок про присутність так званої «нейромедіаторної напруженості» у хворих з ПС, що полягала у достовірно вищій концентрації усіх нейроамінокислот у цієї групи хворих у порівнянні з контрольною.

В кінці розділу наведені дві публікації, які висвітлюють результати дослідження, отримані і проаналізовані в даному розділі.

Розділ написаний чітко, добре проілюстрований таблицями з використанням сучасних методів статистичної обробки.

Розділ 5 «Клініко-параклінічні особливості спастичності у хворих, які перенесли первинний ішемічний інсульт».

У першому підрозділі була проаналізована залежність між ступенем тяжкості інсульту, клінічним підтипом, локалізацією вогнища, статтю, курінням в анамнезі та післяінсультною спастичністю.

Встановлено кореляційний зв'язок середньої сили ($\tau = +0,57$) між тяжкістю інсульту у найгострішому періоді та ступенем вираженості спастичності на шостому місяці після інсульту. Високий показник кореляції

був виявлений між локалізацією вогнища інсульту в басейні середніх мозкових артерій та розвитком спастичності на 6 місяць ($\tau = 0,458$; $p < 0,05$).

У другому підрозділі представлені дані, що характеризують взаємозв'язок ступеня вираженості післяінсультної спастичності з рівнем нейроамінокислот та з параметрами F-хвилі в найгострішому, гострому та ранньому відновному періодах інсульту.

Автор, провівши аналіз отриманих даних, робить заключення про наявність кореляційного зв'язку середньої сили між ступенем вираженості спастичності на 6-ому місяці після перенесеного ПЦП та концентрацією гліцину ($\tau = -0,677$, $p < 0,05$), таурину ($\tau = -0,529$, $p < 0,05$), аспартату ($\tau = 0,467$, $p < 0,05$) та глуматату ($\tau = 0,486$, $p < 0,05$) на 1-3-тю добу, глутамату ($\tau = 0,423$, $p < 0,05$) на 19-21-шу добу та співвідношення рівнів глутамату/гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) на 1-3-тю добу ($\tau = 0,425$, $p < 0,05$).

Підрозділ 5.3. присвячений моделюванню можливості формування післяінсультної спастичності після інсульту залежно від параметрів F-хвилі та нейроамінокислотного спектру плазми крові за допомогою дискримінантного аналізу.

Використовуючи певні параметри ЕНМГ та рівень деяких нейроамінокислот в найгостріший та гострий періоди інсульту, автор створила математичну модель прогнозування майбутньої спастичності. У цьому розділі використані найсучасніші можливості статистичних методів обробки, зокрема з встановленням коефіцієнтів класифікаційних дискримінантних функцій, які дають можливість обчислити коефіцієнт класифікації.

Розділ 6 присвячений дослідженню ефективності впливу препаратів з діючою речовиною толперизон та тізанідину та реабілітаційної терапії на вираженість післяінсультної спастичності.

У розділі аналізується динаміка стану м'язового тону в пацієнтів із ПС, залежно від способу корекції (у трьох групах: група, що отримувала

курс реабілітації, група, що поєднувала курс реабілітації з толперизоном чи тізанідіном.

Динаміка тонузу визначалась за модифікованою шкалою Ашфорта (МША), модифікованою шкалою Тардье (МШТ) та показниками міотонографії.

Також у цьому розділі автор аналізує динаміку параметрів активності спінальних мотонейронів у пацієнтів з ПС залежно від способу її корекції (у 3-х групах).

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 із фармакологічними протиспастичними препаратами більшою мірою знижує підвищену збудливість спінальних мотонейронів у хворих із ПС. При порівнянні груп пацієнтів, які приймали додатково міорелаксанти дещо більше ($p > 0,05$) зниження спінальної активності виявляли в пацієнтів із групи тізанідину.

При порівнянні динаміки регресу підвищеного м'язового тонузу між групами пацієнтів, які приймали міорелаксанти, з використанням модифікованої шкали Ашфорта та модифікованої шкали Тардье було встановлено достовірну різницю лише при оцінюванні по МШТ (V3). Оскільки власне цей параметр МШТ оцінює стан рефлексу на «розтягування», для забезпечення якого великий вплив має морфологічно-функціональний стан самого м'яза, то можна зробити висновок, що толперизон порівняно з тізанідіном має кращий вплив на периферичні механізми формування спастичності.

Аналіз бальної оцінки показників больових відчуттів за шкалою ВАШ показав, що кращий знеболюючий ефект має саме тізанідин.

Застосування міорелаксантів в комплексі з реабілітаційними заходами виявило кращий ефект на зниження спастичності у порівнянні з курсом реабілітації.

Розділ написаний професійно, всі отримані результати ретельно проаналізовані, статистично оброблені.

Ілюстративний матеріал переконливо доводить обґрунтованість результатів.

Аналіз і узагальнення результатів дослідження базується на наведених у розділах даних.

Дисертантка дала наукове трактування усім положенням, які лягли в основу наукової новизни та представлені у висновках.

Висновки є обґрунтованими, зроблені після глибокого аналізу даних, отриманих у процесі дослідження.

Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає. Є окремі зауваження, що стосуються певних аспектів роботи.

1. Назву роботи можна було б дещо оптимізувати, вказавши окрім конкретної мети (тобто фармакологічних методів корекції) ще й нозологічну форму захворювання, можливо, щоб в назві звучала фраза «спастичність у пацієнтів після перенесеного ішемічного інсульту», а не «післяінсультна спастичність».

2. У назвах розділів наводиться фраза «у хворих, що перенесли первинний церебральний ішемічний інсульт». Стилiстично можна було б спростити і вказати лише «у пацієнтів з ішемічним інсультом в найгострішому, гострому та ранньому відновному періодах». Тим більше, що в тексті саме так і написано.

3. В таблицях не завжди вказується кількість хворих.

4. В розділі «Матеріал і методи та методика дослідження» в підрозділі 1 в частині Б описаний розподіл хворих на 3 групи для фармакологічної корекції (одна група хворих отримувала лише курс реабілітації, друга – додатково толперизон, третя – додатково тізанідин). Однак не зрозуміло, що таке «курс реабілітації», що саме він включав, які дози препаратів призначались та якою була тривалість курсу лікування.

5. В роботі зустрічаються поодинокі граматичні помилки інколи русизм.

Висловлені зауваження не впливають на якість виконаної дисертаційної роботи

В плані дискусії прошу висвітлити наступні запитання:

1. Які, на Вашу думку, предиктори післяінсультної спастичності є найважливішими ?
2. Які конкретно реабілітаційні методи використовувались для зменшення ступеня спастичності у досліджуваних пацієнтів ?
3. Які нейроамінокислоти Ви б порекомендували визначати в першу чергу у пацієнтів для прогнозування післяінсультної спастичності ?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація Мітельман Ірини Миколаївни на тему «Клініко-параклінічна характеристика післяінсультної спастичності та фармакологічні методи її корекції», на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, є завершеною науковою роботою, яка містить нове вирішення актуальної проблеми сучасної неврології, а саме уточнення патогенетичних механізмів формування післяінсультної спастичності, удосконалення діагностичних та прогностичних засад та лікувальної тактики.

Таким чином, за актуальністю, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, науково-обґрунтованими результатами робота Мітельман Ірини Миколаївни на тему «Клініко-параклінічна характеристика післяінсультної спастичності та фармакологічні методи її корекції», повністю відповідає п.11 «Порядку присудження наукових ступенів...», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 року, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Офіційний опонент

Завідувач кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології ДВНЗ «Тернопільський державний

медичний університет ім. І.Я. Горбачевського»
Заслужений діяч науки і техніки України
доктор медичних наук, професор

С.І. Шкробот