

**В І Д Г У К**  
**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора**  
**Паєнок Анжеліки Володимирівни**  
**на докторську дисертаційну роботу Кальбуса Олександра Івановича**  
**на тему: «Клініко-патогенетична характеристика**  
**та прогнозування перебігу міастенії»**

Як показує досвід за останні роки збільшується кількість хворих із міастенією, що очевидно пов'язане з покращенням діагностики та лікування цих хворих. У зв'язку з цим стає все більш актуальною проблемою своєчасна діагностика міастенії, що при правильно спрямованому лікуванні може значно продовжити працездатність цих хворих і зменшити їх інвалідизацію, що безсумнівно дасть певний економічний ефект.

Таким чином, можна з впевненістю говорити про соціально-економічне значення дослідження, яке рецензується, а також про його теоретичне та практичне значення.

Дисертаційна робота О. І. Кальбуса написана по загальноприйнятій формі та складається із анотації (українською й англійською мовою), вступу, огляду літератури, загальної характеристики обстежених хворих і методів дослідження, шести розділів власних досліджень, узагальнення та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків.

У вступі автор коротко зупиняється на характерові перебігу міастенії, її поширеності в різних регіонах земної кулі, природі та патогенезі міастенії, демонструє зв'язок виконаної наукової теми з різними програмами та науковими темами. На основі літературних даних обґрунтовує актуальність, мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження та показує новизну, практичне та теоретичне значення отриманих результатів.

Необхідно відмітити, що мета і завдання дослідження автором сформульовані чітко, як і показані об'єкт, предмет і методи дослідження.

Новизна дослідження полягає в тому, що автором розроблена прогностична модель перебігу міастенії з урахуванням клінічних і імунологічних показників.

Вперше проведено епідеміологічне дослідження поширеності міастенії в 10-ти регіонах України та створено епідеміологічну карту з урахуванням статеві-вікових характеристик хворих, місць їх проживання, рівня інвалідизації з розрахунком стандартизованих показників.

Вперше встановлено, що рівень втомлюваності при міастенії був вірогідно вищим у хворих із підкласами В генералізованої міастенії та що титр антитіл до AchR вірогідно корелював із рівнем ОТ та РТ, а титр антитіл до AchR та MuSK із рівнем депресивних проявів.

Також вперше визначено прогностичне значення показників оксидантного (ОС) та нітритинового стресу, білків теплового шоку HSP-70 у розвитку та перебігу міастенії, який супроводжується виникненням процесу хронічного ОС та нітритинового стресу.

Автором доведено, що MuSK-асоційована та SOXI-асоційована міастенія є предикторами більш низького дожиття.

Теоретична та практична цінність роботи полягає в створенні автором патогенетичної концепції розвитку і прогресування міастенії з урахуванням післясинаптичного рецепторного ураження та системних порушень антиоксидантних механізмів, синтезу білків теплового шоку, розвитку нітритинового стресу.

Визначені поширеність міастенії та рівень інвалідизації хворих у 10-ти регіонах України, що дає змогу розробляти плани лікувальних заходів та прогнозувати можливі економічні та соціальні втрати.

О. І. Кальбусом обґрунтована доцільність не тільки загальногоневрологічного обстеження хворих на міастенію, але і проведення кількісної оцінки симптомів із використанням стандартизованих шкал QMG, MG-ADL, FSS, що дозволяє об'єктивно оцінити ефективність лікування та необхідність його корекції.

У розділі «Огляд літератури» автор детально описує клінічні прояви міастенії, епідеміологію, діагностичні підходи, роль оксидантного стресу та білків теплового шоку при міастенії. Звертає увагу на психоемоційні зміни в цих хворих та сучасні підходи до їх лікування (симптоматичне лікування, імуномодулююча терапія, короткочасова терапія, хірургічне лікування).

На основі аналізу літературних даних автор приходить до висновку, що на даний час практично відсутні відомості про поширеність міастенії в Україні, суперечливими залишаються дані щодо зв'язків антитіл до MuSK із ступенем клінічних проявів міастенії та можливості використання їх з метою прогнозування перебігу захворювання. Не до кінця вивчено значення антитіл до титину для характеру перебігу захворювання та роль антитіл до SOX1 в діагностуванні міастенії. Крім того, перспективним залишається вивчення впливу ОС, нітросинового стресу на розвиток міастенії та імуномодулюючої ролі білка теплового шоку. Залишались поза увагою дослідників особливості розвитку психоемоційних змін та їх вплив на якість життя хворих.

Все вище сказане потребує подальшого вивчення, що робить роботу автора, своєчасною й актуальною в якій він хоче доповнити невивчені аспекти проявів міастенії.

У цілому розділ написаний добре та свідчить про глибоку обізнаність автора з темою, яку він досліджує. Особливих зауважень при знайомстві з даним розділом у нас не виникло.

Розділ 2 «Загальна характеристика обстежених хворих та методи дослідження» містить коротку характеристику 182 хворих із установленим діагнозом міастенії у віці від 18 до 73 років. 80,8 % хворих мали генералізовану форму захворювання, а 19,2 % - очну. Наведені критерії включення та виключення хворих у дослідження та розподіл їх за класом і підкласом захворювання за MGFA. У дослідження включалися хворі, що перебували на стаціонарному лікуванні, а також амбулаторні пацієнти за період із 2014 по 2018 роки.

Хворі були розподілені на групи за класом та підкласом захворювання за MGFA, а беручи до уваги роль тимуса в розвитку міастенії, окремо фіксували частоту проведення КТ переднього середостіння та кількість проведених тимектомій.

Серед обстежених хворих більшість (70,3 %) склали жінки, але при генералізованій формі захворювання переважали чоловіки ( $p=0,027$ ). Інвалідизація переважала у хворих із генералізованою формою (42,6 %) порівняно з очною (5,7 %).

Генералізованою формою міастенії частіше хворіли особи у віці 53 роки, а очною – у віці 46 років. Вік появи перших симптомів та вік установлення діагнозу не відрізнялися в обстежених групах хворих та були виявлені статистично значущі кореляційні зв'язки зі статтю хворих. В той же час вік установлення діагнозу у жінок був суттєво нижчим (39 років) ніж у чоловіків (54,5 років). У жінок установлені два піки появи перших симптомів (20 - 40 років і 50 - 70 років), а у чоловіків один (50 - 70 років).

При кореляційному аналізі виявлено вірогідні зв'язки віку перших симптомів з інвалідністю, тимомою, тимектомією та наявністю лікування, порівняно з групою пацієнтів, що не отримували лікування.

У хворих із міастенією часто мала місце супутня патологія, однак вірогідної різниці в частоті між групами обстежених не було.

Аутоімунні захворювання при очній формі зустрічалися частіше ніж при генералізованій. Для клініки міастенії характерним є моно- (очні симптоми) або бісимптомний початок (табл. 2.4, 2.7).

Аналізуючи результати лікування автор відмічає, що мало місце недостатнє охоплення хворих із генералізованою формою міастенії базовим лікуванням, яке при своєчасному початку приводить до поліпшення стану хворих і пониження класу міастенії та кращого виживання і зменшення кількості летальних випадків.

Всім хворим проводили клінічне обстеження та визначали клас і підклас захворювання згідно з класифікацією MGFA та шкалою FSS (оцінка результаів).

Імунологічне обстеження включало визначення наявності та титру антитіл до AchR, MuSK, антитіл до титину та до антигену SOX1.

Крім того визначали рівень загального білка, SH-груп, глутатіонозалежних ферментів, білка теплового шоку, нітротирозину, тощо.

Для нейропсихологічного обстеження використовували шкалу Бека, а для оцінки тривожності шкалу Спілбергера – Ханіна. Отримані дані були статистично оброблені на персональному комп'ютері з використанням відповідних програм.

На нашу думку кількість обстежених хворих і використані методи дослідження є цілком адекватними та дають можливість робити вірогідні висновки. Істотних зауважень до даного розділу не виникло.

Розділ 3 «Медико-статистичні та епідеміологічні характеристики поширеності міастенії в Україні» показує, що на обстежених територіях (10 областей) проживає 34,13 % населення України, серед якого виявлено 757 хворих міастенією (557 чоловіків і 200 жінок). У 205 хворих виявлена тимома. У 224 була виконана тимектомія. Вік установлення діагнозу серед жінок був суттєво нижчим порівняно з чоловіками (34,0 і 47,0 років відповідно). Пік захворюваності у жінок припадає на 20 - 30 років, а у чоловіків 50 – 60 років. За ранговим кореляційним аналізом автором виявлені вірогідні кореляційні зв'язки віку хворих при встановленні діагнозу з інвалідністю, з тимомою та тимектомією.

Кальбусом О.І. встановлено, що рівні поширеності міастенії мають високу варіабельність залежно від території проживання: менші за середній рівень показники зафіксовані у Волинській, Івано – Франківській та Чернівецькій областях. Істотно перевищував середній рівень показник у Дніпропетровській, Полтавській та Миколаївській областях. Також автор показав, що поширеність міастенії серед сільських жителів є вищою, ніж серед жителів міст, як і в старшій віковій групі, порівняно з молодшою (0 – 59 років), так і в осіб пенсійного віку в порівнянні з працездатними. Разом з тим дисертант вказує, що виявлені ним закономірності мають певні відхилення залежно від місця проживання. Наприклад, західні регіони з порівняно низьким загальним показником поширеності захворювання мають відносно великі рівні загальної захворюваності серед жителів сіл старших вікових груп.

Найбільший рівень інвалідизації хворих виявлений у Запорізькій, Чернігівській, а найменший у Вінницькій області. Рівень інвалідності був меншим серед сільських мешканців, у жінок та в старших вікових групах.

Частота діагностики тимоми складала 270,81 випадків на 1000 хворих із коливаннями від 159,17 у Вінницькій області до 754,35 у Волинській області.

Розподіл адміністративних територій за кластерами, за загальними, спеціальними та стандартизованими показниками поширеності міастенії та показниками, які пов'язані з її поширеністю дозволив автору виділити області високого та низького рівня її поширеності, а також інвалідизації, що відіграє важливу роль у планування заходів таким хворим.

Середній час проживання хворим до настання інвалідності становив 15,59 років. Автор також визначив вікові рамки ймовірності прожити без інвалідності від початку захворювання, які для хворих із генералізованою формою були нижчими. В той час, як у порівнянні за місцем проживання та наявністю тимоми вірогідних відмінностей не було.

Час дожиття до настання інвалідності був більшим у хворих після тимектомії.

Розділ написаний добре, а отримані автором дані матимуть велике значення при планування лікувально-профілактичних заходів по міастенії в кожному регіоні України.

Розділ 4 «Клініко-неврологічні особливості перебігу міастенії» присвячений оцінці важкості міастенії за шкалою QMG, оцінці повсякденної активності за шкалою MG-ADL, втомлюваності за шкалою FSS. Аналіз отриманих даних показав, що по ступеню тяжкості відзначається значна різниця між середнім показником хворих із очною та генералізованою міастенією. Для хворих із очною формою характерний легкий ступінь тяжкості міастенії, а для пацієнтів із генералізованою — помірний.

Аналіз інтенсивності захворювання продемонстрував, що у хворих I класу та більшості пацієнтів II класу має місце легкий ступінь захворювання, а у хворих III і IV класу — помірний. Тобто показники оцінки за QMG достовірно корелюють із класом міастенії за MGFA, а вік перших проявів міастенії, вік установлення діагнозу,

тривалість захворювання до встановлення діагнозу не впливають на глибину проявів міастенії в подальшому.

О. І. Кальбус довів, що одним із основних факторів, які впливають на рівень повсякденної активності хворих, є ступінь клінічних проявів самого захворювання, а всі інші фактори не мали істотного значення.

Розділ в цілому написаний добре й істотних зауважень не викликав.

Розділ 5 «Імунологічні маркери розвитку міастенії» присвячений вивченню наявності та титру антитіл до AchR та MuSK методом ELISA, а також наявності антитіл до титину та до SOXI процесів. Так антитіла до AchR були виявлені в 68,8 % із статистичною вірогідністю більше у осіб із генералізованою міастенією. Найвищий показник, зафіксований у IV класі. Антитіла до MuSK виявлені лише у 8,8 % хворих із генералізованою формою, а у хворих із очною формою їх не було, як і антитіл до AchR.

Аналізуючи отримані дані автор робить висновок, що наявність антитіл до MuSK у хворих із генералізованою міастенією з підкласом В можна розглядати як маркер розвитку цього типу міастенії.

Антитіла до MuSK виявлялися рідше ніж антитіла до AchR та не були виявлені в жодного пацієнта з очною міастенією, а антитіла до титину не мали ніякого клінічного значення. Така ж ситуація була з антитілами до SOXI, які виявлялися найрідше з усіх антитіл. Більше ніж у половини хворих із очною та в 16 із 147 пацієнтів із генералізованою формою міастенії антитіл не було виявлено в зв'язку з чим автор приходить до висновку, що роль інших антитіл, враховуючи аутоімунну природу міастенії, потребують подальшого вивчення.

Дисертантом встановлено, що титри антитіл до AchR вірогідно збільшуються зі зростанням класу міастенії, тобто з поглибленням неврологічних порушень та розвитком інвалідності. Виявлений також статистично вірогідний зв'язок між титром антитіл до MuSK та летальністю і практично відсутність впливу антитіл до титину на ступінь клінічних проявів міастенії, але виражений їх зв'язок із наявністю тимоми та тимектомією.



Антитіла до SOXI автором були виявлені тільки в пацієнтів із коморбідною патологією ендокринної системи (аутоімунним тиреоїдитом).

В цілому вагомих зауважень до розділу 5 не виникло.

Розділ «Показники антиоксидантного стресу у хворих на генералізовану міастенію» присвячений вивченню загального білка крові, показників оксидантного, нітрозного стресіві білків теплового шоку.

Як бачимо із приведених автором даних рівень загального білка в крові хворих із міастенією істотно не відрізнявся від групи контролю. Рівень сульфгідрильних груп у пацієнтів із генералізованою міастенією був нижчим від контролю та найнижчим у хворих IV класу захворювання. Середній вміст глутатіонзалежних ферментів не відрізнявся від контролю при наявності певних розбіжностей між класами. Хворі з IV класом міастенії мають вірогідно менші рівні глутатіонзалежних ферментів як порівняно з контролем, так із показниками інших класів.

Рівень відновленого (GSH) та окисненого (GSSG) глутатіону суттєво відрізнявся від групи контролю та був нижчим контрольних значень для GSH і вищим для GSSG із такою ж тенденцією при аналізі показників за класами захворювання.

Вміст глутатіону був нижчий від контролю з певними відмінностями в залежності від класу міастенії. Рівень білка теплового шоку у хворих II класу міастенії суттєво перевищував показники контрольної групи і очевидно відігравав певну роль у запуску самого захворювання, але не впливав на ступінь клінічних проявів.

Рівень нітрозину підвищується особливо у хворих III та IV класу порівняно з контролем, що свідчить про посилення реакції нітрозинного стресу.

Проводячи аналіз показників оксидантного та нітрозинного стресів та білків теплового шоку, автор приходить до висновку, що при генералізованій міастенії з посиленням виразності захворювання розвивається стан хронічного оксидантного стресу, але незважаючи на те що перераховані біохімічні показники мають прогностичну цінність, використовувати їх у практичній роботі недоцільно через їх високу вартість.



Розділ 7 «Психоемоційні зміни та якість життя хворих на міастенію» містить результати нейропсихологічного тестування обстежених хворих за шкалами Спілберга — Ханіна та Бека.

Кальбусом О.І. встановлено, що особистісна тривожність (ОТ) присутня в усіх пацієнтів із міопатією і більш виражена при генералізованій формі та наростає з погіршенням стану хворого. Крім того, рівень ОТ корелює з наявністю та титром антитіл до AchR та до титанових рецепторів. Разом з тим встановлено, що тривалість захворювання не впливає на рівень ОТ.

Рівень реактивної тривожності (РТ) також істотно зростає у хворих із міастенією і був у певній залежності від важкості перебігу процесу (менший при очній формі та вищий при генералізованій міастенії). Встановлено, що рівень РТ корелює з віком пацієнтів, клінічною формою, рівнем ОТ, титром антитіл до AchR, повсякденною активністю та втомлюваністю.

У значній кількості хворих із очною формою міастенії депресії не було, а серед тих що мали депресію домінувала легка її форма. У абсолютної більшості хворих із генералізованою міастенією реєструвалася депресія і тільки в 12,9 % хворих її не було. Причому депресивні зміни наростали з важкістю захворювання та глибиною клінічних виявів, що підтверджувалося наявністю міцних кореляційних зв'язків. Рівень депресії також корелював із наявністю та титром антитіл до AchR, MuSK-AB. Не встановлено кореляційних зв'язків між віком встановлення діагнозу, тривалістю захворювання, типом лікування хворих та депресивними розладами.

При оцінюванні якості життя пацієнтів за шкалою MG-QoL-15 встановлено, що у хворих із очною формою міастенії якість життя не знижувалась, а при генералізованій формі показники були вірогідно гірші та наростали з погіршенням стану хворих.

Вірогідними були кореляційні зв'язки між показниками якості життя та наявністю і титром антитіл до AchR, MuSK. Виявлений достовірний взаємозв'язок між показниками якості життя, ОТ, РТ і рівнем тривожності, що має вагоме прогностичне значення при виборі лікувальної тактики.

Критичних зауважень до розділу не виникло.

Прогнозуванню важкості міастенії присвячений розділ 8. З вказаною метою автор використовував оцінку досліджуваних показників за шкалою QMG, згідно якої важкий перебіг передбачався при 17 балах і вище. При цьому встановлено, що найбільшу чутливість має титр до антитіл ацетилхоліну (від 17 балів за шкалою QMG), а при виявленні антитіл до AchR вище 6,9 нмоль/л ризик розвитку важкого перебігу міастенії збільшується майже в 5 разів.

Автором встановлено, що тяжкий перебіг міастенії за даними рангового кореляційного аналізу статистично значуще пов'язаний із летальністю, титром антитіл до AchR, даними оцінки за шкалами MG-ADL, FSS, MG-QoL-15, рівнем депресії, рівнем ситуативної й особистісної тривожності. За результатами проведеного аналізу отриманих автором даних розроблена модель прогнозування тяжкого перебігу захворювання.

Показник виживаності хворих суттєво відрізнявся по статі (був вищим у жінок), а також у пацієнтів, які перенесли тимектомію прогноз на дожиття був кращим. Не було виявлено відмінностей у виживаності хворих, які мали різні форми міастенії, аутоімунні захворювання, різне лікування, антитіла до ацетилхоліну та титину.

Отримані дисертантом дані та розроблені розрахункові формули мають безперечне значення та з успіхом можуть бути використані в практичній лікарській діяльності.

При обговоренні та узагальненні результатів проведених досліджень, порівнюючи свої дані з даними інших авторів, дисертант переконливо доводить необхідність ґрунтовного вивчення особливостей перебігу міастенії в залежності від місця проживання (географічного та місто — село), віку хворих, статі, початку захворювання, форми, початку та характеру лікування, імунологічних даних, психоемоційного стану хворих.

Спираючись на ретельний аналіз всіх перерахованих чинників, Кальбус О.І. пропонує формули для прогнозування розвитку захворювання, його важкості, можливих наслідків дій лікаря, що носить безперечне наукове та практичне значення.

Аналіз даного розділу дає можливість оцінити автора роботи, що рецензується як зрілого дослідника, який тверезо аналізує отримані дані та формує адекватні рекомендації і висновки, що логічно витікають із отриманих даних.

Практичні рекомендації сформульовані чітко та мають прикладне значення для практичної медицини.

Список використаної літератури включає 333 джерела (з них 83 кирилицею, 250 — латиницею).

Найвні три додатки полегшують сприйняття та розуміння викладеного в тексті матеріалу.

Під час аналізу роботи виник ряд зауважень:

1. Найвні деякі описки та граматичні неточності (стор. 15, 20, 25, 24).
2. В українській мові відсутнє слово «виживаємість», слід писати «виживаність».
3. Застосований термін «параліч окорухового нерва» (стор. 34) слід виправити на «ураження окорухового нерва».
4. Не зрозуміло як може бути 130,8 % супутньої патології у досліджуваних хворих (стор. 71, 244).
5. Не доцільно приводити в деталях шкалу MGFA, параметри якої є загальновідомим.
6. Не зовсім зрозумілий висновок 5, де друга частина заперечує зміст першої.

Вказані зауваження не зменшують теоретичної та практичної цінності роботи та легко можуть бути виправлені.

Зміст автореферату відповідає змістові дисертації.

Під час рецензування роботи виник ряд запитань:

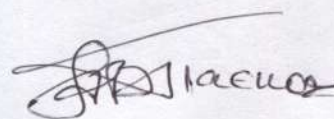
1. Чи зустрічались у Вас хворі з міастенією в яких були ще ураження нервової системи іншого генезу?
2. Наскільки, на Вашу думку, важливу роль відіграють географічні чинники в розвитку та перебігу міастенії?



1. Чи зустрічались у Вас хворі з міастенією в яких були ще ураження нервової системи іншого генезу?
2. Наскільки, на Вашу думку, важливу роль відіграють географічні чинники в розвитку та перебігу міастенії?
3. Наскільки може впливати на рівень повсякденної активності та втомлюваності хворих із міастенією поява вікових змін із боку серцево-судинної системи?
4. Чи вивчали Ви вплив менопаузи у жінок на розвиток і перебіг міастенії?

Таким чином, можна стверджувати, що робота Кальбуса О.І. на тему: «Клініко-патогенетична характеристика та прогнозування перебігу міастенії» створює новий напрям у діагностиці, прогнозуванні та лікуванні міастенії, містить багато нових даних теоретичного і практичного плану про механізми розвитку та можливості прогнозування важкості перебігу захворювання, вирішує важливу науково-практичну проблему та повністю відповідає вимогам п. 10 постанови Кабінету міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 «Порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.05 – нервові хвороби.

**Завідувач кафедру невропатології та  
нейрохірургії Львівського національного  
медичного університету ім. Данила Галицького  
доктор медичних наук, професор**



**Паснок А.В.**

**Вчений секретар  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького**



**Ягело С.П.**