

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу О.І. Кальбуса «Клініко-патогенетична характеристика та прогнозування перебігу міастенії» подану до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 222 – медицина, 14.01.15 – нервові хвороби.

Міастенія на сьогодні залишається однією з актуальних медико-соціальних проблем, що обумовлено швидкою інвалідизацією хворого внаслідок раннього переважного ураження рухової системи. Незважаючи на наявні досягнення практичної медицини і науки у вивченні етіопатогенезу, клінічних особливостей і підходів до лікування міастенії, багато питань залишаються невирішеними. Навіть постійне розширення арсеналу медикаментозних засобів, спрямованих на пригнічення патологічних автоімунних процесів при міастенії, часто не дає змоги досягти належного терапевтичного контролю над цим важким, загрозливим для життя захворюванням.

За даними різних авторів, кількість випадків міастенії щорічно збільшується та досягає на теперішній час 14,2 - 20,3 випадків на 100 000 населення. Захворювання спостерігається переважно в жінок (3:1), а початок припадає на молодий вік (90% - до 40 років).

Останні дослідження довели, що міастенія - це автоімунне нервово-м'язове захворювання, яке клінічно пов'язане з пошкодженням ацетилхолінових рецепторів постсинаптичної мембрани специфічними комплементфіксуючими антитілами і активованими Т-клітинами (серопозитивна форма). Але у 10-15% хворих на міастенію антитіла до ацетилхолінового рецептора не виявляються, що дозволяє виділити серонегативну форму. Упродовж останніх років були ідентифіковані й інші синаптичні та позасинаптичні антигенні мішені, а також встановлена роль нейрогуморальної регуляції у розвитку міастенії. У низці досліджень у хворих на міастенію були виявлені автоантитіла до нуклеопротейдів, антигенів посмугованих м'язів, мієліну, тимусу, клітин ендокринних залоз та інших органів і тканин.

Результатами досліджень останніх років встановлено, що в патогенезі більшості захворювань важливу роль відіграє оксидантний стрес (ОС), що призводить до пошкодження мембран, змін проліферації клітин, метаболізму, фагоцитозу, транспортування електронів, рецепторних змін. Перспективним на даний час також є вивчення ролі білків теплового шоку (HSP), які беруть участь у процесах вільнорадикального окислення, нітросинового стресу, відіграють значну роль в регуляції процесів апоптозу та проліферації клітин, модуляції рецепторних відповідей та структур. Незважаючи на окремі наукові публікації

роль ОС й білків теплового шоку в патогенезі міастенії вивчено недостатньо.

Подальшого дослідження потребує визначення епідеміологічних особливостей розповсюдження міастенії в Україні, що дасть змогу сформуванню діагностично-прогностичні рекомендації. Крім того, до кінця не дослідженими залишаються фактори, що впливають на показники якості життя та розвиток психо-емоційних порушень у хворих з МГ, що потребує їх вивчення.

Доцільним є подальше визначення прогностичних факторів, які найбільше впливають на перебіг міастенії, що дозволить розробити модель прогнозування перебігу міастенії та покращити прогноз для хворих.

Саме це обумовлює актуальність та медико-соціальну значимість дисертаційної роботи Кальбуса О.І., яка присвячена вивченню поширеності міастенії в окремих регіонах України, доповненню знань про патогенез міастенії та розв'язанню проблеми визначення основних факторів, що призводять до прогресування захворювання на основі даних епідеміологічного, імунологічного, біохімічного, нейропсихологічного досліджень з використанням сучасних статистичних методів обробки даних.

Дисертаційне дослідження виконано в рамках НДР кафедри: «Клініко-нейрофізіологічні особливості формування нейромедіаторних порушень в клініці нервових хвороб», №_держреєстрації: 0114U000929, термін виконання: 01.2014-11.2018 та НДР «Порушення нервової системи при пароксизмальних, нейроімунологічних та цереброваскулярних захворюваннях», №_держреєстрації: 0119U104025, термін виконання: 01.2019-11.2022.

Наукова новизна дисертаційної роботи не викликає сумніву. Уперше автором, базуючись на результатах комплексного клініко-параклінічного обстеження, визначено прогностичні фактори, що впливають на перебіг міастенії, зокрема виділено предиктори тяжкого перебігу МГ та розроблено авторську прогностичну модель перебігу міастенії, що враховує клінічні й імунологічні показники. Уперше проведено епідеміологічне дослідження поширеності міастенії в 10 регіонах України та створено епідеміологічну карту з урахуванням статеві-вікових характеристик хворих, місць їх проживання за типом поселення, рівня інвалідизації з розрахунком стандартизованих показників.

Автором встановлено, що рівень втомлюваності при міастенії (оцінка за шкалою FSS) був достовірно вищим у хворих з підкласами В генералізованої міастенії за класифікацією MGFA, а рівень повсякденної активності пацієнтів (оцінка за шкалою MG-ADL) залежить від ступеня клінічних проявів міастенії (оцінка за шкалою QMG). Підтверджено, що для міастенії притаманний моно- або бісимптомний дебют.

Автором доведена наявність кореляційних зв'язків між збільшенням титру антитіл до AchR та зростанням глибини клінічних проявів міастенії, між збільшення титру антитіл до MuSK та погіршенням клінічних проявів у хворих з підкласом В генералізованої міастенії і летальністю. Уперше встановлено, що антитіла проти SOX1 при міастенії можуть асоціюватися з наявністю автоімунного тиреоїдиту.

Автором уперше встановлено достовірний зв'язок між титром антитіл до AchR та рівнем реактивної тривожності, титром антитіл до AchR й MuSK та рівнем депресивних проявів. Уперше визначено патогенетичне та прогностичне значення показників оксидантного та нітросинового стресу, а також білків теплового шоку HSP-70 в розвитку та перебігу міастенії.

Доведено, що MuSK-асоційована та SOX1-асоційована міастенія є предикторами більш низької виживаності серед хворих на міастенію.

Теоретична цінність роботи полягає у тому, що автором сформовано патогенетичну концепцію розвитку та прогресування міастенії з урахуванням постсинаптичного рецепторного ураження й системних порушень антиоксидантних механізмів, синтезу білків теплового шоку, розвитку нітросинового стресу.

Практичне значення одержаних результатів полягає у тому, що автором сформована епідеміологічна карта поширеності міастенії та рівню інвалідизації внаслідок міастенії в 10 регіонах України, що дозволяє планувати лікувальні заходи та розраховувати потенційні соціальні та економічні ризики та витрати. На підставі отриманих результатів визначені фактори, що впливають на перебіг міастенії, розроблено багатофакторну прогностичну модель перебігу міастенії з урахуванням імунологічного підтипу міастенії, нейропсихологічних порушень, характеру лікування. Її використання дає можливість оптимізувати терапевтичні підходи та зменшити шанси тяжкого перебігу міастенії.

Обґрунтовано доцільність використання не лише загального клініко-неврологічного обстеження хворих на міастенію, але й проведення кількісної оцінки симптомів та проявів міастенії з використанням стандартизованих шкал QMG, MG-ADL, FSS, які є більш чутливими, а шкала QMG дозволяє об'єктивно оцінити ефективність лікування та необхідність його корекції. Доведена необхідність оцінки рівня тривожності та депресії для адекватної їх корекції (за потреби), адже вони значною мірою впливають на якість життя хворих на міастенію.

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, підтверджена достатньою кількістю клінічних спостережень (обстежено 182 хворих зі встановленим діагнозом міастенії у віці від 18 до 73 років), використанням сучасних епідеміологічних

методів дослідження; клініко-неврологічного обстеження (з визначенням класу та підкласу МГ за класифікацією MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA), використанням стандартизованих шкал QMG, MG-ADL, FSS); імунологічних методів; нейропсихологічного обстеження (оцінка тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна та рівня депресії за шкалою депресії Бека); біохімічних методів; статистичних методів з використанням методів параметричної та непараметричної статистики та ROC-аналізу.

Основні результати дослідження доповідались і обговорювались на 4-му Національному конгресі «Доказова медицина» (Харків, 2012), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» (с.Паляниця, Івано-Франківська область, 2016); Міжнародній неврологічній конференції «Advances in Neurology» (м. Київ, 2017); II Міжнародній неврологічній конференції «Advances in Neurology» (м. Київ, 2018); 2-му конгресі Європейської академії неврології (м. Копенгаген, Данія, 2016); 5-му конгресі Європейської академії неврології (м. Осло, Норвегія, 2019).

Результати дослідження впроваджено в практичну роботу неврологічних відділень Дніпропетровської обласної клінічної лікарні, міської клінічної лікарні №16 (м. Дніпро), міської багатопрофільної клінічної лікарні №9 (м. Запоріжжя), неврологічного відділення Волинської обласної клінічної лікарні, у навчальний процес кафедри неврології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Розроблений удосконалений алгоритм діагностики міастенії (Кальбус О.І., Школьник В.М., Погорелов О.В., Бараненко О.М., Шастун П.Н., Пашковський В.І. та ін. Сучасні підходи до діагностики та лікування міастенії (метод. рекомендації). Київ: Укр. центр науково-медичної інформ. та пат.-ліценз. роботи; 2017. 21с. 107.15/259.16.) був внесений до Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я у 2017 році (реєстр. № 188/4/17).

Результати дослідження відображені в 32 наукових працях, з них: 24 – статті у наукових фахових виданнях за переліком ДАК України (22 – одноосібних), 6 – тези доповідей у матеріалах наукових конференціях, 1 – методичні рекомендації, що внесені до Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я; 1 – огляд літератури.

Повний обсяг дисертаційної роботи становить 321 сторінка друкованого тексту (з них – 256 сторінок основного тексту). Дисертаційну роботу побудовано за традиційним планом, що складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, загальної характеристики та методів обстеження, 6 розділів власних досліджень, узагальнення та обговорення

отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, додатків. Дисертацію ілюстровано 56 таблицями, 59 рисунками, 1 клінічним прикладом. Список літератури містить 333 джерела, з них: 83 - кирилицею, 250 - латиницею.

У **вступі** автор обґрунтовує актуальність дослідження, висвітлює питання, які залишаються досі невирішеними, чітко формулює мету та згідно з нею б завдань дослідження, визначає наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, наводить дані особистого внеску та апробації результатів дослідження. Чітко сформульований об'єкт наукового дослідження – міастенія та предмет дослідження – епідеміологічні, клініко-неврологічні, імунологічні, біохімічні показники, психометричні параметри тривоги й депресії, показники якості життя хворих на міастенію.

Перший розділ містить огляд літератури за темою роботи. В даному розділі наведені сучасні дані про епідеміологію, патогенетичні механізми, діагностичні підходи та сучасні напрямки лікування міастенії.

Автором проаналізовані літературні дані про розповсюдженість міастенії у різних регіонах світу та зроблений висновок, що міастенія – це відносно нечасте захворювання нервово-м'язового з'єднання. Але на цей час епідеміологічних даних щодо поширеності міастенії в Україні недостатньо, що потребує уточнення.

В цьому розділі автор також аналізує клінічний перебіг міастенії від початку захворювання до його генералізації, наводить дані про особливості клінічної картини міастенії. Автор ретельно проаналізовані м'язові порушення та показана важливість та частота розвитку психоемоційних розладів. Проте автор підкреслює, що незважаючи на аблігатну появу психоемоційних змін, а саме депресії та підвищення тривожності, особливості їх розвитку при міастенії та вплив на якість життя хворих вивчені не повністю та потребують уточнення.

Один з підрозділів огляду літератури присвячений аналізу основних напрямків та методів діагностики міастенії. Серед методів особливе значення мають імунологічні методи діагностики. Автор ретельно аналізує дані методи та висвітлює їх діагностичну значимість. Узагальнюючи дані, автор визначає, що більшість хворих на генералізовану міастенію має антитіла до AchR, деякі хворі мають антитіла до MuSK, проте суперечливими залишаються дані щодо взаємозв'язків цих антитіл зі ступенем клінічних проявів міастенії, недостатньо вивчена їх роль щодо можливості прогнозування перебігу міастенії. Також до кінця не вивченим залишається значення антитіл до титину, а саме їх вплив на клінічну картину, характер перебігу захворювання тощо. Не уточнена роль антитіл до SOX1 у діагностиці міастенії. Суперечливими залишаються дані щодо впливу ОС, нітритрозинового стресу на розвиток міастенії. Перспективним є

вивчення імуномодуючої ролі білка теплового шоку 70 кД, що потенційно може впливати на перебіг міастенії.

Таким чином, ураховуючи дані літератури, автор робить висновок, що вивчення поширеності міастенії в Україні, клініко-патогенетичних аспектів її розвитку, особливостей психоемоційних змін та якості життя є актуальним та перспективним дослідженням.

В другому розділі автор описує дизайн дослідження та наводить основну характеристику обстежених хворих і методів, які були використані для вирішення поставлених завдань, описує критерії включення та виключення пацієнтів у дослідження.

Протягом дослідження було обстежено 182 хворих зі встановленим діагнозом міастенії у віці від 18 до 73 років: 147 (80,8 %) хворих мали генералізовану форму захворювання, а 35 (19,2 %) – очну. Обґрунтованим та доцільним було розподілення хворих на групи. Хворих за ступенем клінічних проявів розподіляли на групи за класом та підкласом захворювання за MGFA. Із загальної вибірки 35 хворих (19,2%) мали клас I за MGFA (очну форму захворювання). Із сукупності пацієнтів з генералізованою міастенією 52 (28,6%) мали клас II міастенії, в т.ч. 37 (20,3%) – підклас A, 15 (8,2%) – підклас B. Клас III мали 64 (35,2%) пацієнти, в т.ч. 35 (19,2%) – підклас A, 29 (15,9%) – підклас B. Щодо класу IV, то таких пацієнтів було 31 (17%), з них 14 (7,7%) мали підклас A, а 17 (9,3%) – підклас B.

Аналізуючи клініко-анамнестичні дані обстежених хворих, автор визначає, що дебют захворювання у жінок відбувається в достовірно молодшому віці порівняно з чоловіками. Очна форма міастенії більш притаманна для осіб молодого віку, й діагностуються міастенія при очній формі достовірно раніше, ніж при генералізованій. Автором також встановлені 2 піки дебюту міастенії: ранній (20-40 років) – характерний для осіб жіночої статі та пізній (50-70 років) – характерний для хворих обох статей. Було визначено, що найчастіше міастенія дебютувала моносимптомно (81,3% випадків), рідше – бісимптомно (18,7%). Автором також була проаналізована структура коморбідних станів у хворих на міастенію та встановлено домінування ССЗ, хвороби ШКТ та автоімунний тиреоїдит, що необхідно враховувати при підборі лікування.

Аналізуючи дані обстеження та лікування хворих, автор робить висновок про необхідність проведення всім хворим на міастенію (за відсутності протипоказань) візуалізацію органів переднього середостіння, для раннього виявлення патології тимусу та проведення тимектомії на ранніх етапах, що дозволяє покращити прогноз перебігу міастенії в цілому. Також автор визначив, що призначення імуномодуючого лікування знижує шанси важкого перебігу

міастенії (ВШ=0,52 (95,0 % ДІ 0,14 - 0,90), $p=0,032$) та знижує шанси летальних випадків захворювання (ВШ=0,36 (95,0 % ДІ 0,02 - 0,70), $p=0,049$).

Комплекс обстеження хворих на міастенію був адекватно підібраний та включав клініко-неврологічне обстеження (з визначенням класу та підкласу МГ за класифікацією MGFA, а також з використанням стандартизованих шкал QMG, MG-ADL, FSS); імунологічні методи (з визначенням антитіл до AchR, MuSK, титину, SOX1); нейропсихологічне обстеження (оцінка тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна та рівня депресії за шкалою депресії Бека); біохімічне дослідження (визначення рівнів сульфгідрильних груп (SH-груп), рівня глутатіонзалежних ферментів (глутатіонпероксидази – ГПО, глутатіонредуктази – ГР, глутатіон-S-трансферази – ГТ), рівня відновленого (GSH) та окисненого (GSSG) глутатіону, рівня білка теплового шоку HSP70, рівня нітротирозину); статистичні методи з використанням методів параметричної та непараметричної статистики та ROC-аналізу.

Дані цього розділу доводять, що методологічні підходи були повністю адекватні меті і завданням роботи, відповідали сучасному науковому рівню. Суттєвих зауважень до цього розділу не виникло.

У **третьому розділі** надається епідеміологічна характеристика поширеності міастенії в Україні. Дослідження проводилося на вибірковій сукупності, що включала десять областей України. Репрезентативність за якісним складом забезпечувалася тим, що у вибірці квотно були представлені регіони всіх частин України (південні, північні, західні, східні, центральні області). Загальна кількість осіб, що проживали за даними офіційної статистики на обстежених територіях на 1 січня 2015 року складала 14 594 929 осіб (Київ, Держкомстат, 2015), що складає 34,13 % чисельності загальної популяції України.

Територіальний аналіз поширеності міастенії показав наявність певних тенденцій, зокрема переважання у Західних регіонах (Волинська, Івано-Франківська та Чернівецька області) більш низьких рівнів показника (менше 3,9 на 100 тис. населення); у Північних регіонах (Чернігівська область), частково Центральних регіонах (Вінницька та Кіровоградська області) та частково Східних регіонах (Запорізька область) – середніх рівнів показника (3,9 - 5,9 на 100 тис. населення); у Центрально-Південних регіонах (Дніпропетровська, Полтавська та Миколаївська області) – високих рівнів показника (понад 5,9 на 100 тис. населення).

Цікаві дані були отримані автором при аналізі загальної захворюваності населення на міастенію залежно від міста проживання – у середньому показник поширеності міастенії серед сільських жителів був вищим порівняно з тими, хто проживає у міських поселеннях. Такі показники були встановлені автором у

Вінницькій, Запорізькій і Кіровоградській областях ($p < 0,05$). У Волинській, Івано-Франківській, Миколаївській та Чернівецькій областях статистично значущих розбіжностей між показником поширеності міастенії у селі та у місті не було встановлено ($p > 0,05$). В той же час показник серед сільських мешканців був меншим, ніж серед містян, у Дніпропетровській (на 13,23 %), Полтавській (на 27,39 %) та Чернігівській областях (на 19,9 %), проте різниці в показниках не досягали статистично значущих рівнів ($p > 0,05$).

При аналізі статеві-вікових закономірностей загальної захворюваності населення України на міастенію автором було встановлено, що найвищий рівень показника спостерігається серед жінок 0-59 років – 7,38 (6,68 - 8,08) на 100 тис. населення, найменший – серед чоловіків даної вікової групи – 2,16 (1,78 - 2,55) на 100 тис. населення ($p < 0,001$). У віці після 60-ти років за статтю розбіжностей не виявляється на усіх обстежених територіях ($p > 0,05$).

Аналізуючи частоту інвалідності внаслідок міастенії на 1000 випадків виявленого захворювання, автор визначив, що найбільший рівень був зафіксований у Запорізькій (841,58 ‰ (95 % ДІ 770,38 - 912,79)) і Чернігівській (809,52 ‰ (95 % 690,77 - 928,28)) областях ($p < 0,01$ порівняно із середньообласним рівнем), найменший – у Вінницькій (146,67 ‰ (95 % ДІ 66,6 - 226,73)) області ($p < 0,001$ порівняно із середньообласним рівнем).

Узагальнюючи отримані дані щодо певних закономірностей розповсюдженості міастенії, вікових, територіальних та соціальних особливостей її розвитку та перебігу, дисертант пропонує використовувати ці дані для планування лікувальних заходів та розрахування потенційних соціальних та економічних ризиків та витрат.

В четвертому розділі представлений аналіз клініко-неврологічних особливостей перебігу міастенії. Автором було встановлено, що очній формі міастенії притаманна легка ступінь тяжкості за шкалою QMG, незначний ступінь зниження повсякденної активності за шкалою MG-ADL, а рівень втомлюваності за шкалою FSS не досягав порогу клінічного значення. В той же час у хворих з генералізованою формою міастенії спостерігалася помірна ступінь тяжкості за шкалою QMG, показник зниження повсякденної активності за шкалою MG-ADL досягав рівня клінічного значення, а рівень втомлюваності за шкалою FSS відповідав помірному рівню.

Проведений кореляційний аналіз дозволив автору довести, що показники оцінки за QMG достовірно корелюють з класом міастенії за MGFA ($\rho = -0,34$; $p = 0,046$); показники оцінки за шкалою MG-ADL також достовірно корелюють з класом міастенії за MGFA, а рівень втомлюваності достовірно корелював як з класом міастенії за MGFA ($\rho = -0,32$; $p = 0,018$), так й клінічною формою міастенії

(генералізованою) ($\rho=-0,55$; $p=0,008$) та підкласом захворювання (підклас В) ($\rho=-0,38$; $p=0,012$).

Також автор визначив, що показники оцінки за шкалами QMG, MG-ADL та FSS мали між собою сильний та статистично достовірний зв'язок.

Отже автор робить висновок, що ступінь тяжкості захворювання, рівень повсякденної активності та втомлюваності були тісно пов'язані з клінічною формою та класом міастенії за MGFA й не залежали від віку перших симптомів або віку встановлення діагнозу.

У п'ятому розділі роботи надані дані імунологічного дослідження хворих на міастенію. Автором досліджувалися основні імунологічні маркери розвитку міастенії, а саме – визначення наявності та титру антитіл до AchR та MuSK методом ELISA, а також наявності антитіл до титину та до SOX1 процесів методом непрямой імуофлюорисценції.

На підставі отриманих даних було встановлено, що основним імунологічним маркером розвитку міастенії є антитіла до AchR, що виявляються в 68,1% хворих (у т.ч. у 73,5% з генералізованою та в 45,7% з очною формою). Другим за частотою виявлення маркером є антитіла до MuSK, що виявляються в 16% загальної кількості хворих окрім хворих на очну міастенію. Автором було визначено, що у хворих одночасно не визначалися антитіла до AchR та MuSK, що дозволило довести доцільність проведення послідовного імунологічного обстеження хворих на міастенію: спочатку визначення антитіл до AchR, а при їх відсутності – до MuSK. Проведений кореляційний аналіз дозволив автору встановити асоціацію між зростанням титру антитіл до AchR зі зростанням глибини клінічних проявів та підвищенням класу генералізованої міастенії за MGFA, а збільшення титру антитіл до MuSK було асоційовано із погіршення клінічних проявів у хворих з підкласом В генералізованої міастенії та зростанням бульбарних та/або орофасціальних симптомів. Також автор встановив, що антитіла до титину є маркерами патологічних змін тимуса й можуть виявлятися ще на доклінічних етапах, а антитіла до SOX1 виявлялися здебільшого у хворих з коморбідною патологією ендокринної системи, зокрема з автоімунним тиреоїдитом.

Таким чином, автором були визначені певні особливості імунологічних порушень, які запропоновано як маркери глибини клінічних проявів, тяжкості захворювання, класу міастенії, наявності патології тимусу й супутніх захворювань.

В шостому розділі наведені дані аналізу показників оксидантного стресу у хворих на генералізовану міастенію. Автором встановлено при генералізованій міастенії пригнічення синтезу відновленого глутатіону та його ферментів, з посиленням цього пригнічення при наростанні ступеня тяжкості клінічних

проявів захворювання, а також підвищення рівню окисненої форми глутатіону (GSSG), яка є потужним промотором метаболічних перетворень у системі антиоксидантного захисту. Рівень білка теплового шоку, що характеризується здатністю модулювати різні види імунітету, був підвищений у хворих II класу міастенії й пригнічувався у хворих IV класу. Узагальнюючи отримані дані аналізу показників оксидантного і нітрозативного стресів та білків теплового шоку автор робить висновок, що при генералізованій міастенії, при посиленні її тяжкості розвивається стан хронічного оксидантного стресу, показником якого є зниження активності ферментів-антиоксидантів та підвищення ферментів промоторів метаболічних перетворень. Крім того, автором доведено, що показники оксидантного стресу і білки теплового шоку корелюють з погіршенням клініко-неврологічного стану та показниками якості життя хворих на міастенію, що оцінені за кількісною шкалою міастенії (QMG), шкалою повсякденної активності (MG-ADL) та втомлюваності (FSS).

Сьомий розділ роботи присвячений вивченню психоемоційних змін та якості життя хворих на міастенію. Автором визначений високий рівень особистісної тривожності в усіх пацієнтів з міастенією. Проте стан ОТ у пацієнтів з очною міастенією відповідав помірному рівню, а у хворих на генералізовану форму міастенії – високому рівню ОТ. Методом рангової кореляції за Спірменом встановлено, що рівень ОТ корелював з віком пацієнтів ($\rho=0,17$; $p=0,02$), клінічною формою міастенії ($\rho=-0,43$; $p<0,001$), класом ($\rho=-0,20$; $p=0,034$) та підкласом захворювання ($\rho=-0,23$; $p=0,04$), з наявністю ($\rho=0,25$; $p<0,001$) та титром антитіл до AchR ($\rho=0,46$; $p<0,001$), з наявністю антитіл до титинових рецепторів ($\rho=0,19$; $p=0,008$). Отримані дані дозволили автору довести тісний зв'язок між ОТ та клініко-імунологічними маркерами ступеня тяжкості захворювання. Відповідні тенденції були отримані при аналізі рівня реакційної тривожності у обстежених хворих, що також довело взаємозалежність між зростанням клінічних проявів (а, отже, й класу міастенії) та підвищенням РТ. В той же час рівень депресії за бальною оцінкою у хворих на очну форму мігрені був нижче порогового рівня визначення депресії, тоді як у пацієнтів на генералізовану – відповідав рівню помірної депресії ($p<0,001$). Тяжка депресія здебільшого реєструвалася у хворих з класом IV міастенії. Отримані дані дали можливість автору робити висновок, що ступінь депресивних порушень у хворих на міастенію залежить від класу міастенії за MGFA, а, отже, й від глибини клінічних проявів міастенії.

Аналізуючи дані якості життя пацієнтів, автор робить висновок, що очна форма міастенії в цілому не знижує якість життя. В той же час ступінь клінічних проявів при генералізованій міастенії значною мірою впливає на показники якості життя хворих. Показники якості життя були найнижчими у хворих з

класом міастенії IV, особливо з підкласом В. Статистично значущими були кореляційні зв'язки між показниками якості життя та наявністю і титром антитіл до AchR, титром антитіл до MuSK.

Узагальнення отриманих даних щодо достовірного взаємовпливу між показниками якості життя, ОТ, РТ і рівнем депресії дозволили автору довести необхідність виявлення та корекції тривожних та депресивних розладів у хворих на міастенію, оскільки їх розвиток суттєво знижує якість життя таких хворих.

У восьмому розділі присвячений прогнозуванню тяжкості перебігу міастенії. Автором було проведено ретельна оцінка різних факторів щодо можливості прогнозування тяжкого перебігу міастенії за допомогою методу ROC-аналізу (ROC – Receiver Operating Characteristic).

Отримані дані дозволили автору зробити вагомі висновки щодо прогнозу перебігу міастенії, а саме: імунологічним маркером для прийняття рішення щодо прогнозу тяжкого перебігу міастенії є титр антитіл до AchR вище 6,9 нмоль/л; клінічними маркерами тяжкого перебігу міастенії є показники оцінки за шкалою MG-QoL15 >30 балів, за шкалою MG-ADL >7 балів та за шкалою FSS >49 балів. Також було встановлено, що MuSK-асоційована та SOX1-асоційована міастенія є предикторами більш низької виживаності серед хворих на міастенію.

Узагальнюючи отримані дані ROC-аналізу автором було розроблено модель прогнозування тяжкого перебігу міастенії у вигляді рівняння логістичної регресії, яке має відмінні операційні характеристики: чутливість 94,12 %, специфічність 84,76 %, площа під ROC-кривою - 0,952 (95,0 % ДІ 0,910 - 0,978; $p < 0,001$). Отже, побудоване логістичне рівняння (логістична модель) виявилось адекватним за критерієм χ^2 ; відсотком конкордації, тестом Хосмера-Лемешова та ROC-аналізом, та має вагоме теоретичне та практичне значення.

У заключному розділі автор послідовно обговорює та узагальнює всі результати дослідження.

Десять висновків роботи чітко сформульовані і логічно витікають з поставлених завдань та результатів дослідження. Практичні рекомендації мають вагоме значення для покращення діагностики та прогнозування перебігу міастенії.

Автореферат повністю висвітлює основні положення дисертації.

Матеріали, висновки та положення кандидатської дисертації О.І. Кальбуса не використовувалися в його докторській дисертації.

Текст дисертації, як за змістом, так і редакційно, викладено та оформлено здобувачем якісно. Робота добре ілюстрована, наведений ілюстративний матеріал допомагає сприйняттю та оцінці отриманих результатів.

Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає. Як зауваження слід відмітити, було б доцільно навести клінічні приклади як додаткову

ілюстрацію отриманих даних та зроблених висновків. В тексті зустрічається незначна кількість термінологічних неточностей та стилістичних помилок, але це не впливає на наукову цінність виконаної роботи.

При рецензуванні виникли питання дискусійного характеру:

1. Чим на Ваш погляд можна пояснити епідеміологічні розбіжності щодо поширеності міастенії у різних регіонах України та переважання хворих на міастенію у сільській місцевості в багатьох областях країни?

2. Відповідно до Ваших власних спостережень, чи є особливості порушення оксидантно-антиоксидантної рівноваги при міастенії та чи існує певний зв'язок із імунологічними порушеннями?

3. Який лікувальні засоби Ви пропонуєте використовувати для корекції тривоги та депресії у хворих на міастенію?

Питання та зауваження не змінюють загальну позитивну характеристику роботи. Основні наукові положення та висновки автора не підлягають сумніву.

Таким чином, дисертаційна робота Кальбуса Олександра Івановича «Клініко-патогенетична характеристика та прогнозування перебігу міастенії», є самостійним завершеним науковим дослідженням, яке за своєю актуальністю, обсягом проведених досліджень, методологічним рівнем, науковою новизною і практичним значенням повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів» Міністерства освіти та науки України, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук, а її автор Кальбус Олександр Іванович заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – «Нервові хвороби».

Завідувачка кафедри неврології № 2
Харківського національного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор



О.Л. ТОВАЖНЯНСКА