

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Видиборця Станіслава Володимировича, завідувача кафедри гематології і трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика на дисертаційну роботу Стасишин Олександри Василівни «Молекулярно-генетичні механізми патогенезу і шляхи оптимізації діагностики, лікування та профілактики появи інгібітору у хворих на гемофілію», що представлена до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду Д 26.612.01 на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, за спеціальністю 14.01.31 - гематологія та трансфузіологія.

### 1. Актуальність обраної теми дисертації.

Гемофілія, як найчастіша і найважча форма спадкових коагулопатій, не тільки відноситься до складних медичних проблем, але має важливий соціальний аспект. Захворювання призводить до ранньої втрати працездатності та інвалідизації більшості хворих, переважно ще у дитячому віці. Хворі на гемофілію потребують значних матеріальних затрат на постійну замісну трансфузійну терапію препаратами плазми крові при повторних кровотечах, а також створення особливих умов навчання і роботи. Ураження опорно-рухового апарату є показами до оперативного лікування та повноцінної реабілітації, а у разі інвалідизації хворі вимагають стороннього догляду (Ющенко П.В. і співавт., 2016; Дубей Л.Я. і співавт., 2017).

Розповсюдженість гемофілії А складає 1 : 10000, гемофілії В – 1 : 30000-50000 жителів чоловічої статі. Гемофілія успадковується за рецесивною ознакою, зчепленою зі статевою Х-хромосомою, при цьому успадковуються один й той самий тип гемофілії та однакова тяжкість захворювання. У загальній популяції хворих на гемофілію 30-40% випадків припадають на спорадичну гемофілію, обумовлену патологічною мутацією гена (Румянцев А.Г. и соавт., 2015).

В Україні станом на початок 2017 р. на диспансерному обліку перебувало 2456 хворих на гемофілії та хворобу Віллебранда, з них 664 (27 %) дітей. Серед них: гемофілія А (дефіцит VIII фактора) діагностована у 1264 дорослих і 464 дітей, а гемофілія В (дефіцит IX фактора) - у 190 дорослих і 81 дітей (Новак В.Л. і співавт., 2017).

Знання рівня дефіцитного фактору необхідне для призначення адекватних доз при лікуванні геморагічних проявів препаратами плазми крові: очищеним фактором VIII, IX, кріопреципітатом або свіжозамороженою плазмою (СЗП), в середньому з розрахунку 20-30 мг/кг ваги. На жаль, у практичній діяльності лікарі визначають ступінь важкості захворювання за частотою звертань хворих на спадкові коагулопатії з приводу кровотечі чи крововиливу.

Внаслідок розвитку клінічних ускладнень (повторні кровотечі у внутрішні органи і тканини, крововиливи у суглоби, гемофілічні артропатії, псевдопухлини тощо) хворі на спадкові коагулопатії - це важкі хворі, які інвалідизуються практично з дитинства. Згідно наказу Міністерства охорони здоров'я України, Міністерства праці та соціальної політики України, Міністерства фінансів

України від 08.11.2001 року № 454/471/516 “Про затвердження Переліку медичних показань, що дають право на одержання державної соціальної допомоги на дітей-інвалідів віком до 16 років” всім дітям з діагнозом гемофілія, хвороба Віллебранда призначається група – інвалід дитинства.

Близько 70% хворих страждають від тяжких і середньотяжких форм перебігу гемофілії, за яких ураження опорно-рухового апарату мають прогресуючий характер і є основною причиною ранньої інвалідизації хворих.

Наразі картовано гени, що контролюють синтез факторів VIII або IX і відповідальні за розвиток гемофілії. Ген, що кодує синтез фактора VIII (186 тис. пар нуклеотидів), розташований на довгому плечі X-хромосоми у локусі Xq 28, від складається з 26 екзонів і 25 інтронів і містить 2332 амінокислоти. Ген фактора IX (34 тис. пар нуклеотидів) розташований у локусі Xq 27 довгого плеча X-хромосоми та складається з 8 екзонів.

Слід зазначити, що прояви ускладнень у хворих на гемофілію, особливо механізми виникнення інгібітору при її лікуванні, досі ще залишаються мало висвітленими. Розвиток сучасних технологій, а саме – поява нових методів генетичних досліджень, з різними шкалами для оцінювання кількості інгібітору, відкривають нові можливості для ранньої діагностики інгібіторних форм гемофілії. Відомі способи лікування інгібіторних форм гемофілії мають вузько спрямовану дію та не впливають на всі ланки патогенезу.

Накопичились нові наукові дані стосовно особливостей походження, розвитку інгібіторних форм гемофілії, але незважаючи на наявність значної кількості наукових розробок з питань її діагностики та лікування, проблема залишається складною та невирішеною. Розкриття механізмів розвитку інгібітора в організмі, змін внутрішніх органів та обмінних процесів, що виникають внаслідок цього, розробка на цій підставі диференційованої терапії є своєчасним і практично значущим завданням сучасної гематології. Дана проблема є актуальною у практиці гематолога, терапевта, хірурга, травматолога, педіатра, сімейного лікаря тощо. Органічно вливається в процес сучасних наукових досліджень, які присвячені інгібіторних форм гемофілії, дисертація О.В. Стасишин «Молекулярно-генетичні механізми патогенезу і шляхи оптимізації діагностики, лікування та профілактики появи інгібітору у хворих на гемофілію», зв'язок якої з пріоритетними напрямками розвитку сучасної медицини, і, зокрема, гематології не викликає сумнівів.

## **2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.**

Дисертаційна робота тісно пов'язана з науково-дослідними роботами ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»: «Дати коагулологічну, імунологічну та клінічну характеристику вовчакового антикоагулянту та вивчити його роль в розвитку резистентності до замісної терапії у хворих на гемофілію» (№ Державної реєстрації 0103U000295; шифр 02.03 АМНУ); «Розробити схеми лікування геморагій у хворих на гемофілію з інгібітором» (№ Державної реєстрації 0106U002100; шифр 02.06 АМНУ),

«Вивчити фактори ризику появи імунних інгібіторів у хворих на гемофілію» (№ Державної реєстрації 0109U000463; шифр 01.09 АМНУ), «Провести аналіз кореляційних взаємозв'язків лабораторних та клінічних показників з метою прогнозування ефективності гемостатичної терапії у хворих на гемофілію з інгібітором» (№ Державної реєстрації 0112U001373; шифр 01.12 НАМН), «Вивчити тип патологічних інгібіторів зсідання крові та їх патогенетичне значення у хворих на гемофілію, імунну коагулопатію та з антифосфоліпідним синдромом» (№ Державної реєстрації 0115U000127; шифр 01.15 НАМН), у яких дисертант була відповідальним виконавцем.

Незаперечною вважаємо як наукову, так і практичну вартість цього дослідження.

### **3. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Наукові положення, висновки автора базуються на результатах клінічних досліджень 652 хворих на гемофілію А і В та 5 пацієнтів на набуту коагулопатію. Використані методи досліджень чітко описані в роботі і повністю відповідають сучасним вимогам виконання наукових праць та відповідають поставленим завданням.

Статистична обробка отриманих результатів заснована на сучасних засадах, багатофакторна та включає достатню кількість методів; повністю підтверджує достовірність отриманих результатів. Виконаний обсяг досліджень, їх характер, ретельна обробка матеріалу дозволяють вважати результати і висновки, отримані дисертантом, вірогідними. Наукові положення, висновки і практичні рекомендації, сформульовані у дисертації, адекватні поставленим задачам, логічно пов'язані з одержаними результатами дослідження і дозволяють вважати їх повністю обґрунтованими.

### **4. Наукова новизна отриманих результатів.**

На основі клінічних і коагулологічних досліджень розширено наукову інформацію про частоту розвитку інгібіторів до дефіцитного фактора згортання серед хворих на гемофілію в Україні (що, як установила дисертантка, складає 16,7 % при гемофілії А і 3,9 % при гемофілії В), наведено детальний аналіз залежності їх виникнення від тяжкості гемофілії та подано характеристику типів інгібіторів (постійний, транзиторний, сильної і слабкої імунної відповіді) згідно рекомендацій WFH та ISTH.

Розширені наукові дані про зв'язок між поодинокими поліморфізмами (SNP) генів таких імунорегуляторних факторів, як *IL-10*, *TNF $\alpha$* , *CTLA-4*, та наявністю інгібітору у цих хворих. Встановлено, що у хворих з постійним інгібітором рідше виявляється комбінований генотип AG -1082 *IL-10*/AG -308 *TNF $\alpha$* , та вища частота А-алеля та АА-генотипу SNP +49 А>G екзону 1 гена *CTLA-4* порівняно з хворими без інгібітору. В результаті аналізу розподілу генотипів поліморфних локусів промотера -318 С>Т та екзону 1 49 А>G гена *CTLA-4* показано, що у хворих на гемофілію А частіше трапляється поєднаний генотип ТТ/АА, а за наявності постійного інгібітору достовірно рідше генотип СС/АG порівняно з хворими з транзиторним інгібітором.

Дисертантка отримала пріоритетні дані про розподіл частот алельних

варіантів генів локусів *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1* у хворих на гемофілію А з постійним та транзиторним інгібітором порівняно з хворими без інгібітору. Вона встановила, що алелі *DRB1\*1501-1502*, *DRB1\*0701-0702* та *DQB1\*0602* можна розглядати як алелі-агресори, що підвищують ризик появи інгібітору, а алель *DQB1\*0302*, навпаки, як алель-протектор, що знижує такий ризик. У переважної більшості (70,0 %) пацієнтів з постійним інгібітором виявлено одну або дві алелі-агресори на відміну від пацієнтів з транзиторним інгібітором, у яких тільки у 21,4 % випадків виявляли одну алель-агресор. У 53,9 % обстежених пацієнтів без інгібітору виявлено алель-протектор як ізольовано (30,8 %), так і в поєднанні з алелями-агресорами, що розширює наукові знання щодо ролі поліморфної системи *MHC II* класу у патогенезі появи інгібітору при гемофільї.

Застосувавши метод множинних логіт-регресій дисертантка вперше узагальнила фактори ризику появи інгібітору у хворих на гемофілію, що дозволило їй ідентифікувати пацієнтів із високим ризиком розвитку інгібітору, створити модель (номограму) для передбачення його появи і запропонувати шляхи профілактики. Дисертанткою встановлено, що найбільший вплив на ймовірність розвитку інгібітору створюють чинники, пов'язані з лікуванням, а саме: інтенсивність замісної трансфузійної терапії (кількість ЕД/1 епізод), зміна типу та виду препаратів під час лікування одного епізоду. Дослідження, що проведені Стасишин О. В. дозволили встановити, що ступінь очищення препаратів, вік і розмір хірургічного втручання є негативними та значущими предикторами, тоді як гнійні ускладнення, обтяжений «інгібіторний» анамнез зумовлюють збільшення ймовірності розвитку інгібітору, відповідно, на 21 % і 12 %.

На підставі змодельованого *ex vivo/in vitro* досліджу, в основу якого дисертантка поклала тесту АЧТЧ, вперше з'ясовано вплив на згортання крові препаратів «шунтової» дії: рекомбінантного активованого фактора VII (rFVIIa), активованого протромбінового комплексу (антиінгібіторного комплексу – aPCC) та неактивованого протромбінового комплексу (PCC). Встановлено високий ступінь кореляції між індексом скорочення АЧТЧ *ex vivo/in vitro* та клінічною відповіддю (зупинкою кровотечі) після введення препарату «шунтової» дії, який становить для rFVIIa  $r=+0,971$  і для aPCC  $r=+0,950$ . Доповнено знання про неоднорідну природу інгібіторних антитіл у хворих на гемофілію на основі опрацьованого нами методу – дослідження кінетики корекції подовженого АЧТЧ нормальною плазмою у зростаючій пропорції до і після інкубації протягом 1 год. Відзначено два типи патологічних інгібіторів: I тип – нейтралізуючий інгібітор FVIII(IX) з пролонгованою (прогресивною) дією і простою кінетикою нейтралізації нормальною плазмою; II тип – набутий інгібітор негайної дії із складною кінетикою нейтралізації, що вказує на неоднорідність імунної відповіді на введення FVIII(IX) і вимагає різних підходів до лікування.

Вперше обґрунтовано тактику лікування кровотеч і забезпечення гемостазу під час операційних втручань у хворих на гемофілію з низьким титром інгібітору та слабкою реакцією з виділенням груп високого, проміжного і низького ризику залежно від групи ризику геморагічного прояву за локалізацією та інтенсивністю

і/або об'єму хірургічного втручання. Розроблено схеми лікування тяжких кровотеч у хворих на гемофілію, ускладнену інгібітором та у хворих з набутою гемофілією.

Важливим науковим доробком дисертантки є переконливо обґрунтовані диференційовані критерії для визначення тактики лікування кровотеч і забезпечення гемостазу під час операційних втручань у хворих на гемофілію з низьким титром інгібітору та слабкою реакцією з виділенням груп високого, проміжного і низького ризику залежно від групи ризику геморагічного прояву за локалізацією та інтенсивністю і/або об'єму хірургічного втручання. Розроблено схеми лікування тяжких кровотеч у хворих на гемофілію, ускладнену інгібітором та у хворих з набутою гемофілією.

**5. Значимість отриманих результатів дисертаційної роботи для науки і практики.** Дисертанткою розроблено нову методику розрахунку ризику появи інгібітору у хворих на гемофілію. На основі аналізу впливу генетичних факторів та факторів, пов'язаних з лікуванням, створено для практичного застосування номограму, з допомогою якої можна спрогнозувати появу інгібітору з високою чутливістю (94,6%) та специфічністю (93,4%), а її точність складає 94,1%. Встановлено предиктори появи інгібітору у хворих на гемофілію, а саме, інтенсивність лікування (кількість ЕД введення препарату на 1 епізод кровотечі), зміна препарату під час лікування, ступінь очищення препарату, вік хворого, наявність гнійних ускладнень, об'єм і характер хірургічних втручань, інгібіторний анамнез, які необхідно враховувати при призначенні лікування. На підставі цих предикторів обґрунтовано засади профілактики інгібіторів у хворих на гемофілію шляхом зміни підходів до лікування, а саме: зменшувати інтенсивність лікування одного епізоду, використовувати однотипні високоочищені препарати, особливо у дітей та осіб молодого віку, уникати необґрунтованих хірургічних операцій та гнійних ускладнень.

У хворих на гемофілію, ускладнену інгібітором, доцільно проводити визначення типу інгібітору за кінетикою корекції подовженого АЧТЧ нормальною плазмою: I тип – нейтралізуючий інгібітор FVIII(IX) з пролонгованою (прогресивною) дією і простою кінетикою нейтралізації нормальною плазмою; II тип – набутий інгібітор негайної дії із складною кінетикою нейтралізації, аналогічний до ВА у хворих на АФС (патент на корисну модель №16967 «Спосіб діагностики вовчакового антикоагулянту у хворих на гемофілію»). Тип інгібітору впливає на вибір лікувальних препаратів та терапевтичну відповідь. ВА, наявний у 29,6% хворих на гемофілію з патологічними інгібіторами зсідання і/або клінічними ознаками резистентності до замісної терапії, вказує на ускладнений перебіг хвороби.

Для розрахунку індивідуальної дози препаратів при замісній терапії хворих на гемофілію рекомендовано використовувати тест відновлення рівня FVIII(IX) з розрахунком індексу відновлення ( $I_B$ ), що також дозволяє провести ранню діагностику резистентності до замісної терапії внаслідок появи інгібіторів до FVIII(IX).

Запропоновано використовувати тест корекції продовженого АЧТЧ *ex vivo/in vitro* з використанням плазми хворого і досліджуваного препарату в терапевтичній дозі для визначення гемостатичної дії препаратів «шунтової» дії у хворих на гемофілію з інгібітором. Цей тест – інформативний та доступний метод моніторингу гемостатичного ефекту препаратів «обхідної» дії, оскільки встановлено високий ступінь кореляції між індексом скорочення АЧТЧ *ex vivo/in vitro* та клінічною відповіддю (зупинкою кровотечі) після введення препарату «шунтової» дії. Його слід застосовувати для прогнозування індивідуальної гемостатичної відповіді на введення цих препаратів у хворого з кровотечею.

Для практичного використання розроблено тактику лікування кровотеч та забезпечення виконання хірургічних та ортопедичних операцій у хворих з інгібітором у низькому титрі та із слабкою реакцією з врахуванням групи ризику: високого, проміжного і низького – залежно від групи ризику геморагічного прояву за локалізацією та інтенсивністю і/або об'єму хірургічного втручання.

Видано методичні рекомендації «Діагностика антифосфоліпідних антитіл. Методика визначення вовчакового антикоагулянту» (Київ, 2007).

Основні результати досліджень та положення роботи впроваджено у практику консультативної поліклініки, диспансерно-методичного відділення гемофілії та коагулопатій, відділення хірургічної допомоги хворим на гемофілію, регіонального центру гемаферезу ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»; хірургічного та гематологічного відділення, денного гематологічного стаціонару 5-ої міської клінічної лікарні м. Львова; гематологічного та педіатричного відділення Львівської обласної дитячої спеціалізованої лікарні; ревматологічного відділу 4-ї міської клінічної лікарні м. Львова; Львівського міжрегіонального медико-генетичного центру на базі ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України»; представлено в 1 методичних рекомендаціях.

#### **6. Теоретичне значення роботи.**

Теоретичне значення результатів дослідження полягає у доповненні знання про неоднорідну природу інгібіторних антитіл у хворих на гемофілію на основі дослідження кінетики корекції продовженого АЧТЧ нормальною плазмою у зростаючій пропорції до і після інкубації протягом 1 год. Відзначено два типи патологічних інгібіторів: I тип – нейтралізуючий інгібітор FVIII(IX) з пролонгованою (прогресивною) дією і простою кінетикою нейтралізації нормальною плазмою; II тип – набутий інгібітор негайної дії із складною кінетикою нейтралізації, аналогічний до ВА у хворих на АФС, що вказує на неоднорідність імунної відповіді на введення FVIII(IX) і вимагає різних підходів до лікування. Вперше в Україні стверджено, що не-нейтралізуючі інгібіторні антитіла до FVIII(IX) можуть слугувати критерієм безпеки нових рекомбінантних препаратів факторів зсідання крові.

У дисертаційній роботі Стасишин О.В. розроблено і запропоновано нові підходи до оптимізації прогнозування, діагностики, лікування та профілактики інгібітору у хворих на гемофілію.

## **7. Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому. Зауваження по оформленню і запитання.**

Дисертаційну роботу викладено українською мовою. Робота містить наступні розділи: дві анотації - українською і англійською мовами, вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів дослідження, шість розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичні рекомендації, список використаних джерел, трьох додатків. Обсяг основного тексту дисертації викладено на 268 сторінках друкованого тексту (в цілому – 359 сторінок), проілюстровано 75 таблицями та 23 рисунками. Список використаних джерел містить 370 джерел українською, англійською і російською мовами.

Представлення результатів дослідження за розділами є логічним і відповідає поставленим завданням дослідження та його визначеним етапам.

У **«Вступі»** наведені актуальність теми, мета та завдання дослідження, наукова новизна та практична значимість отриманих результатів, відображені відомості про особистий внесок, представлені дані про апробацію результатів роботи, публікації на тему дослідження та особистий внесок Стасишин О.В. у проведенні наукових досліджень.

У **першому розділі** - «Огляд літератури» - представлений аналіз літературних джерел свідчить про сучасність, освіченість та ерудованість дисертанта. Розділ написаний в достатньому об'ємі, містить детальний аналіз сучасної вітчизняної та закордонної літератури стосовно проблеми дисертаційного дослідження. Розділ вдало структурований на 11 підрозділів, містить цікаві узагальнення. В резюме до розділу визначена проблема, яку треба розкрити. Зауважень немає.

У **другому розділі** - «Матеріали і методи клінічних досліджень» - наведена характеристика клінічного матеріалу, розподіл пацієнтів по групам, наведено детальний опис використаних методів дослідження, представлена методика лікування, яка розроблена автором, охарактеризовані методи статистичного аналізу, застосовані в роботі. Зауважень немає.

У **третьому розділі** дисертації викладені результати дослідження генетичних факторів схильності до утворення інгібітору у хворих на гемофілію.

Цінність розділу полягає в тому, що автор наводить результати дослідження особливостей впливу імунної системи у хворих на гемофілію та її роль у виникненні інгібіторів. Втілені дисертанткою методики досліджень дозволили дисертантці отримати оригінальні результати, які на противагу даним літератури, не показали відмінностей залежності тяжкості захворювання і наявності інгібітора. Наведено детальне резюме до розділу. Зауважень немає.

У **четвертому розділі** проведено детальний аналіз особливостей впливу зовнішніх факторів на утворення інгібітору. Наводяться наукові дані щодо оцінки ефективності та безпеки препаратів фактора згортання VIII у хворих на гемофілію А без інгібітору, а також оцінка ефективності та безпеки препаратів фактора згортання IX у хворих на гемофілію В без інгібітору, що є вагомим внеском клінічних результатів, висвітлених у цьому розділі, в практику охорони здоров'я. В розділі 4, як і у попередньому, багато таблиць, але вони значно спрощують ознайомлення з великим числовим навантаженням результатів. Наведено

детальне резюме до розділу. Зауважень немає.

У **п'ятому розділі** представлені результати аналізу 15 факторів, які, потенційно можуть впливати на підвищену схильність до розвитку інгібітору. Ці фактори Олександра Василівна розділила на дві групи: I група – фактори, які характеризують пацієнта і його хворобу, II група – фактори, пов'язані з лікуванням. Дисертантка провела розрахунок окремих ефектів впливу кожного фактора на ймовірність появи інгібітору за допомогою однофакторних логіт-моделей, проаналізувала вплив предикторів на виникнення інгібітору методом множинних логіт-регресій, побудувала номограми для бальної оцінки предикторів ризику появи інгібітору на основі множинних логіт-регресій. Матеріал викладено докладно та послідовно. Автор у даному розділі робить цікаві узагальнення та висновки. Наведено детальне резюме до розділу. Зауважень немає.

У **шостому розділі** проведено детальний аналіз результатів коагулологічних досліджень. Він побудований за тим же принципом, що і попередні, добре структурований та ілюстрований, як таблицями, так і рисунками, що значно полегшує сприйняття результатів наукового дослідження і спрощують ознайомлення з великим числовим навантаженням результатів. Наведено детальне резюме до розділу. Зауважень немає.

У **сьомому розділі** дисертантка наводить результати лікування хворих на гемофілію А і В з інгібітором. Вона відмітила, що препарати факторів згортання у звичайних дозах не корегують рівня дефіцитного фактора у крові хворих на гемофілію з високим титром інгібітору внаслідок зв'язування/інгібування дії введеного фактора. Для досягнення гемостатичного ефекту в цих випадках автор провела дослідження різних препаратів «шунтової» дії, які активують обхідні шляхи зсідання крові. Автор опрацювала тактику лікування кровотеч і забезпечення гемостазу під час операційних втручань у хворих на гемофілію з низьким титром інгібітору та слабкою реакцією. Це дозволило дисертанці виділити групи високого, проміжного і низького ризику залежно від групи ризику геморагічного прояву за локалізацією та інтенсивністю і/або об'єму хірургічного втручання. Гемостатичну терапію у цих хворих дисертантка рекомендує розпочинати з введення нейтралізуючих доз препаратів факторів VIII або IX. Дозу FVIII для першого введення розраховувати за формулою  $(20-40 \text{ МО/кг} + 20 \text{ МО/1 БО/мл інгібітору})$ . Подальшу дозу і частоту введення препарату встановлюють емпірично, залежно від інтенсивності, локалізації кровотечі, титру інгібітору та клінічної відповіді на лікування. У випадку зростання титру інгібітору доцільно використовувати методи його викорінення (кортикостероїдні препарати, плазмаферез) та перейти на препарати «шунтової» дії. Наукові дані, що отримані дисертанткою і описані у даному розділі мають непересічне значення для клінічної практики. Розділ побудований за тим же принципом, що і попередні, добре структурований та ілюстрований, як таблицями, так і рисунками. Наведено детальне резюме до розділу. Зауважень немає.

У **восьмому розділі** проведено детальний аналіз особливостей перебігу набутих форм гемофілії А і В. Наводяться клінічні спостереження автора. Розділ цінний тим, що висвітлює рідкісні варіанти набутих форм гемофілії А і В, що є



вагомим внеском в практику охорони здоров'я. Наведено детальне резюме до розділу. Зауважень немає.

У дев'ятому розділі дисертації «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» наведено основні результати роботи, проведено порівняльний аналіз у співставленні з даними світової літератури, захищена їх новизна. Розділ характеризується виваженою подачею результатів наукового дослідження. Зауважень немає.

Автор наводить, окрім узагальнюючого, 11 висновків. При співставленні із завданнями дослідження їх кількість дещо завелика, але вони повністю відповідають змісту роботи, зроблені на основі фактичного матеріалу дисертації та підтверджені статистичною достовірністю отриманих результатів, відповідають завданням дослідження та свідчать про досягнення поставленої мети.

#### **8. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.**

Основні положення дисертації викладено в 69 наукових працях, з них: у двох розділах монографій, 38 статтях у фахових виданнях (22 – у наукових спеціалізованих фахових журналах і збірниках, рекомендованих ДАК України, 10 – у закордонних виданнях), 1 деклараційному патенті України на корисну модель, 27 - у матеріалах і тезах з'їздів і конференцій, 1 посібнику.

Публікації повністю відображають зміст дисертації та результати дослідження і відповідають вимогам МОН України. У дисертаційній роботі не відмічено ознак текстових запозичень інших авторів.

Автореферат дисертації написаний українською мовою, повністю відображає її зміст і висновки автора, та оформлений згідно сучасним вимогам. Зміст автореферату ідентичний положенням дисертації.

#### **9. Питання та зауваження.**

При ознайомленні з роботою виникло декілька запитань та зауважень.

Питання:

1. Чому Ви виділили окремо транзиторий інгібітор, які його критерії та клінічне значення?

2. Чому серед хворих на гемофілію з інгібіторами більша захворюваність та смертність, які на Вашу думку причини?

3. Які рекомендації щодо профілактики ДМЗ у хворих на цукровий діабет можуть бути надані Вашими даними змін препаратів є одним із факторів ризику появи інгібіторів, за даними літератури – ні. Чим ви поясните такі розбіжності?

4. Чи застосовуєте Ви запропонований тест відновлення розрахованої дози введеного препарату у своїй щоденній практиці?

5. У Вашій роботі наведено опис 5 випадків набутої гемофілії. Яка, на Вашу думку, може бути очікувана її поширеність в Україні?

Зауваження:

В роботі є поодинокі невдалі стилістичні висловлювання, терміни та словникові обороти, але вони не знижують загальну науково-методичну цінність роботи. Мають місце поодинокі погрешності у оформленні списку літератури.

Зазначені зауваження та запитання не носять принциповий характер і не знижують наукової цінності дисертаційної роботи.

**10. Рекомендації, щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.**

Матеріали дисертаційної роботи можуть бути використані в гематологічних, хірургічних відділеннях медичних установ України для підвищення ефективності діагностики та лікування інгібіторних форм гемофілії.

Теоретичні та практичні результати дисертаційної роботи можуть застосовуватися в роботі гематологічних центрів, центрів гемофілії, спеціалізованих відділень обласних та міських лікарень. Отримані наукові дані можуть бути включені до програм підвищення кваліфікації лікарів-гематологів, дитячих гематологів, хірургів.

**11. Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради.**

Дисертація повністю відповідає паспорту спеціальності 14.01.31 – гематологія та трансфузіологія.

**12. Висновок про відповідність роботи встановленим вимогам, які пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.**

Дисертаційна робота Стасишин Олександри Василівни «Молекулярно-генетичні механізми патогенезу і шляхи оптимізації діагностики, лікування та профілактики появи інгібітору у хворих на гемофілію», є завершеною науковою працею, в якій представлено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової і практичної проблеми гематології – підвищення ефективності діагностики та лікування інгібіторних форм гемофілії А і В. Дане наукове дослідження актуальне, має теоретичне та практичне значення, вносить суттєвий вклад в сучасну науку і практику гематології, дозволяє вважати роботу такою, що в сукупності є значним досягненням для розвитку конкретного напрямку сучасної гематології і трансфузіології. За своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, теоретичною значимістю і практичною цінністю, адекватністю методів дослідження робота повністю відповідає п. 9, 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. за №567, а її автор, Стасишин Олександра Василівна заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.31 - гематологія та трансфузіологія.

**Офіційний опонент:**

Завідувач кафедри гематології і трансфузіології  
Національної медичної академії  
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика  
доктор медичних наук, професор

Видиборець С. В.



МАСВІДЧУЮ  
25.10.2018  
С. В. Видиборець