

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Айсариевой Бактыгуль Кулуевны кандидата медицинских наук, **эксперта Диссертационного совета Д 14.23.683** при Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева, Национальном центре фтизиатрии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики и Ошском государственном университете, по диссертации Садабаева Эрбол Мисирбековича на тему: «Иммуносупрессивная терапия (Антитимоцитарный глобулин/Циклоспорин) и высокогорная климатотерапия в лечении больных апластической анемией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови

рассмотрев представленную соискателем Садабаевым Эрбол Мисирбековичем диссертацию, пришла к следующему заключению:

1. Соответствие работы специальности, по которой дано право диссертационному совету принимать диссертации к защите. Представленная кандидатская диссертация, посвященная изучению эффективности медикаментозного лечения апластической анемии, включая глюкокортикостероиды (преднизолон) и иммуносупрессивную терапию антитимоцитарным глобулином и циклоспорином А, в сочетании с высокогорной климатотерапией в Кыргызской Республике, полностью соответствуют паспорту специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

2. Цель диссертации: изучение эффективности иммуносупрессивной терапии (антитимоцитарный глобулин и циклоспорин А) в сочетании с высокогорной климатотерапией у больных апластической анемией для достижения длительной ремиссии и клинико-гематологического улучшения.

Цель научно-исследовательской работы достигнута решением поставленных следующих задач:

1. Провести анализ клинической характеристики и основных гематологических показателей у больных апластической анемией в процессе лечения глюкокортикостероидами и высокогорной климатотерапией.
2. Оценить качество гематологического ответа, длительную бессобытийную выживаемость, кумулятивную частоту рецидивов у больных апластической анемией получающих иммуносупрессивную терапию препаратами АТГАМ/циклоспорин А.
3. Изучить возможные факторы, включающие пол, время от постановки диагноза до лечения, количество лимфоцитов, ретикулоцитов и тромбоцитов у больных апластической анемией, получающих иммуносупрессивную терапию, в качестве прогностических факторов.

4. Оценить качество гематологического ответа, длительную бессобытийную выживаемость, кумулятивную частоту рецидивов у больных апластической анемией получающих иммуносупрессивную терапию препаратами АТГАМ/циклоsporин А в сочетании с высокогорной климатотерапией.

Возможности достижения цели согласно поставленным задачам (этапы, средства и методы достижения и т.д.). Для достижения цели автором проведено как ретроспективное, так и проспективное исследование. Всего в исследование вошли 54 взрослых с апластической анемией.

На этапе ретроспективного исследования изучены архивные истории болезни у 28 пациентов, состоящих на диспансерном учете при поликлинике, с медианой возраста $31,00 \pm 14,23$, из них 16 (57%) составили пациенты с нетяжелой апластической анемией, остальные 12 (43%) - были отнесены к тяжелой апластической анемией.

На этапе проспективного исследования было исследовано 36 пациентов, которые получили иммуносупрессивную терапию в сочетании с высокогорной климатотерапией. Средний возраст составил $30,08 \pm 11,75$ лет. Мужчины составили 23 (63,9%), женщины – 13 (36,1%) чел.

Диагноз и показания к началу терапии устанавливались на основании рекомендаций по диагностике и лечению апластической анемии, которые имеются в Кыргызстане.

Соответствие объекта исследования диссертации цели и задачи диссертации: Объект исследования – пациенты с установленным диагнозом апластическая анемия, по международным критериям Camitta et al. (1998) классифицированы по степени тяжести, в полной мере соответствует цели и задачам диссертации.

Соответствие методов исследования задачам диссертации (использование современной аппаратуры, наличие сертификатов у лабораторий и адекватной статистической обработки) – по каждой задаче.

Чтобы решить первую задачу, был проведен осмотр пациентов и сбор данных, а также проанализированы истории болезни и амбулаторные карты, которые хранятся в базах данных Ошской межобластной объединенной клинической больницы и Национального центра онкологии и гематологии.

Для решения второй задачи использованы данные историй болезни и амбулаторных карт пациентов, которые прошли иммуносупрессивную терапию в отделении гематологии Национального центра онкологии и гематологии Минздрава КР, где соискатель сам работал и непосредственно проводил исследование.

Чтобы решить третью задачу, исследованы прогностические факторы. В частности, авторами изучены такие важные аспекты, как пол, время с момента постановки диагноза до начала лечения, а также данные гемодинамики.

Для решения четвертой задачи были изучены клинические показатели и проведены лабораторно-инструментальные исследования не только в

Бишкеке, но и в условиях высокогорной базы Туя-Ашу, расположенной на высоте 3200 метров над уровнем моря. Также был проведен сравнительный анализ эффективности иммуносупрессивной терапии в сочетании с климатотерапией в условиях высокогорья.

Использованные методы исследования полностью соответствуют задачам диссертационного исследования. Методы исследования современны и достаточно информативны.

Актуальность темы диссертации (решение задач фундаментальной или прикладной науки, что сделано предыдущими зарубежными и отечественными исследователями в изучаемой области, и что остается не изученным). В Кыргызской Республике только в последнее десятилетие начали применять иммуносупрессивные методы лечения апластической анемии с использованием антитимоцитарного глобулина и циклоспорина А. До этого основными методами были глюкокортикостероиды и спленэктомия, но их эффективность оказалась недостаточной.

С 1980-х годов в стране начали использовать высокогорный климат Туя-Ашу, расположенный на высоте 3200 метров над уровнем моря, для лечения апластической анемии. Это способствовало достижению ремиссии заболевания.

Следует отметить что одним из наиболее предпочтительных методов лечения является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, полученных из костного мозга родственного донора. К сожалению, на сегодняшний день в Кыргызской Республике данный метод остается невозможным. В связи с этим, иммуносупрессивная терапия рекомендуется в качестве первого этапа лечения в Кыргызстане.

Главной задачей является поиск эффективных способов лечения апластической анемии. В частности, мы планируем использовать новейшие иммуносупрессивные препараты в сочетании с климатотерапией в условиях высокогорья.

Степень и полнота критического анализа научных литературных данных в обосновании необходимости решения каждой из поставленных задач в диссертации. В обзоре литературы представлен обширный материал по анализу научной литературы в основном с 2000 года, имеются основополагающие труды старших годов. Проведен анализ 191 источника, в том числе 17 русскоязычных и 174 иностранных авторов. Разделы обзора научной литературы соответствуют задачам диссертационной работы.

3. Научные результаты.

В диссертации представлены новые научно-обоснованные клинические результаты, совокупность которых имеет немаловажное значение для развития гематологической науки, по части введения и лечения иммунной тромбоцитопении.

В работе представлены новые, научно обоснованные теоретические результаты, которые имеют большое значение для развития гематологии в области лечения заболеваний, связанных с депрессиями кроветворения.

1. Исследование показало, что применение традиционных методов лечения, таких как кортикостероиды и высокогорная терапия, у пациентов с апластической анемией может временно улучшить их состояние.

2. Впервые на основе анализа ближайших и отдаленных результатов лечения исследование продемонстрировало, что использование иммуносупрессивной терапии с применением антилимфоцитарного глобулина (АТГАМ) и циклоспорина А в сравнении с терапией первой линии показало более высокую эффективность. Также было отмечено положительное влияние на общую и безрецидивную выживаемость пациентов.

3. Впервые было на основе изучения ближайших и отдаленных результатов, была проведена сравнительная эффективность лечения пациентов ИСТ (АТГАМ и ЦсА) с проведением лечения ИСТ в комбинации с климатотерапией и отмечено что эффективность последнего превосходит терапию только ИСТ.

4. А также в ходе исследования была отмечена прямая связь низких показателей уровней нейтрофилов у пациентов с тяжелой апластической с неэффективностью терапии.

3.1. Имеется ли научная новизна полученных результатов в рамках современной науки, в чем она заключается (научное открытие, новая идея, гипотеза, новый метод диагностики и лечения, новая трактовка проблемы и т.д.). Научная новизна полученных результатов в контексте современного научного знания заключается в оптимизационном подходе к лечению апластической анемии. Впервые была предпринята попытка лечения пациентов апластической анемией иммуносупрессивной терапией в сочетании с высокогорной климатотерапией. В целом, научная новизна является высокой, учитывая новый сочетанный метод терапии апластической анемии.

3.2. Обоснование достоверности научных результатов (способы сбора материала и аргументация научных выводов). Объекты исследования были отобраны в соответствии с установленными критериями включения и исключения, что соответствует принципам доказательной медицины. В процессе диагностики применялись современные и достаточно информативные методы, а статистическая обработка результатов проводилась с использованием современных подходов. Это свидетельствует о достоверности полученных результатов.

3.3. Теоретическое значение работы (новая теория или обогащение существующей научной теории, или концепции): научная значимость данной работы заключается в том, что она предлагает новый подход в лечении больных апластической анемией, которая включает сочетанный метод лечения иммуносупрессивной терапией антилимфоцитарным глобулином в сочетании с высокогорной климатотерапией.

3.4. Соответствие квалификационному признаку. Работа соответствует квалификационному признаку

4. Практическая значимость полученных результатов (для отрасли, страны, мира) Результаты исследования, посвящённые эффективности иммуносупрессивной терапии (АТГАМ/Циклоспорин А) в сочетании с высокогорной климатотерапией у пациентов апластической анемией, предоставляют новые возможности для выбора методов лечения. Эти результаты могут быть полезны гематологам при планировании, организации и проведении терапии. Исследование продемонстрировало, что сочетание иммуносупрессивных препаратов с высокогорной климатотерапией значительно улучшает результаты лечения. У пациентов наблюдается более быстрый гематологический ответ, а также значительно повышается вероятность достижения полной ремиссии и увеличивается безрецидивная выживаемость. Результаты исследования, полученные как в теории, так и на практике, были успешно интегрированы в образовательный процесс на кафедре госпитальной терапии с курсом гематологии Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева. Акт о внедрении был подписан 15 июня 2022 года. Кроме того, результаты исследования были успешно применены в клинической практике отделения гематологии Национального центра онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. Акт внедрения об этом был подписан 23 декабря 2024 года.

Материалы диссертации использованы в следующих документах, материалах и разработках, перечислить конкретно (патенты, метод, рекомендации, внедрения, постановления и приказы министерств, правительства): Результаты исследования внедрены в клиническую практику профильных специализированных отделений лечебно-профилактических учреждений Ошской области Кыргызской Республики. Материалы исследования используются в учебном процессе медицинского факультета Ошского Государственного Университета МОиН Кыргызской Республики.

5. Соответствие автореферата содержанию диссертации.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, поставленной в ней цели и задачам исследования.

6. Замечания и вопросы: принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет, выводы соответствуют поставленным задачам и отражают результаты исследования. При рецензировании работы возникли ряд замечаний и вопросов:

1. Кем проводилась статистическая обработка полученного материала, есть корреляционные связи?
2. В главе диссертации «обзор литературы» концовка заключения написана без слова «заключение к главе» – необходимо дополнить.
3. В качестве замечаний по оформлению следует отметить расположение рисунков, их необходимо расположить после упоминания их в тексте.
4. Имеются незначительные стилистические и грамматические погрешности, они легко устранимы, и не умаляют достоинства диссертации.

7. Предложения

Назначить:

- **в качестве ведущей организации** - Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (100097, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Бунёдкор, 42-а), где работают доктора медицинских наук по специальности 14.00.29 – гематология и переливание крови.

В качестве первого официального оппонента:

- члена диссертационного совета, заслуженного деятеля науки Кыргызской Республики, **доктора медицинских наук, профессора Алмерекову Айнагул Ашимбековну** (специальность по автореферату 14.01.21 – гематология и переливание крови), который имеет публикации, близкие к проблеме исследования:

1. Almerikova, A.A. The state of hemostasiological service in the Kyrgyz Republic [Текст] / Ormonbek Djakypbaev, Tolkyrbek Baimuratov, Ainagul Almerikova, Tygolbai Tagaev // The Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis 2018 jointly with the 9th Russian Conference on Clinical Hemostasiology and Hemorheology. Saint Petersburg, Russia. October 4–6, 2020. P.158-160.

2. Алмерекова А.А. Изменение системы гемостаза при иммунной тромбоцитопении в процессе лечения высокогорным климатом [Текст] / Ч.С. Джумашалиева, А.А. Алмерекова. Материалы Российского Форума по тромбозу и гемостазу совместно с 10-й (юбилейной) конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии. 2020. 08-10 октября. С. 76-77.

3. Алмерекова А.А. Система гемостаза у больных апластической анемией в процессе высокогорной климатотерапии [Текст] / А. А. Алмерекова // Клиническая геронтология. - 2024. – Т. 30, № 9-10. - С. 65-66.

В качестве второго официального оппонента:

- директора Алтайского филиала Гематологического научного центра РАМН Российской Федерации, **доктора медицинских наук, профессора Мамаева Андрей Николаевича** (специальность по автореферату 14.01.21 – гематология и переливание крови), который имеет публикации, близкие к проблеме исследования:

1. Момот А.П., Мамаев А.Н., Неймарк М.И. и др. Ключевые аспекты патогенеза, диагностики и лечения ДВС-синдрома // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2025. - № 1. - С. 18-33.

2. Кошеед И.В., Мамаев А.Н., Мотин Ю.Г. и др. Особенности агрегационной функции тромбоцитов у больных с дефицитом плотных гранул тромбоцитов // Гематология и трансфузиология. - 2024. - Т. 69. - № 2 - S1. - С. 117.

3. Кошеед И.В., Мамаев А.Н., Мотин Ю.Г. и др. Клиническое наблюдение дефицита плотных гранул тромбоцитов у больной с выраженным геморрагическим синдромом // Гематология и трансфузиология. - 2023. - Т. 68. - № 1. - С. 90-97.

4. Kostromina M.A., Zayats E.A., Mamaev A.N. et al. Screening of the promising direct thrombin inhibitors from hematophagous organism. Part I: recombinant analogues and their antithrombotic activity in vitro // Biomedicines. - 2022. - Т. 10. - № 1. – С.71-77.

8. Рекомендации

Работа полностью соответствует шифру специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови и рекомендуется для рассмотрения на диссертационном совете Д **14.23.683**. Диссертацию необходимо оформить в соответствии с инструкцией и требованиями Национальной аттестационной комиссии при президенте Кыргызской Республики.

9. Заключение

Диссертационная работа Садабаева Эрбол Мисирбековича является завершенным индивидуальным научно-квалификационным трудом. По своей актуальности, научной новизне, методическому уровню, объему проведенного исследования, теоретической и научно-практической значимости полученных результатов, обоснованности выводов соответствуют требованиям НАК при ПКР, предъявляемым к кандидатским диссертациям, содержащим решение задачи, имеющих существенное значение для диагностики и лечения апластической анемии в Кыргызской Республике и соответствует шифру специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

10. Эксперт диссертационного совета, рассмотрев представленные документы, рекомендует диссертационному совету Д 14.21.630 Национальном центре фтизиатрии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики и Ошском государственном университете принять диссертацию Садабаева Эрбол Мисирбековича на тему: «Иммуносупрессивная терапия (Антитимоцитарный глобулин\Циклоспорин) и высокогорная климатотерапия в лечении больных Апластической анемией» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Эксперт,

Заведующая отделением гематологии

Ошской межобластной объединенной клинической больницы

Минздрава Кыргызской Республики,

кандидат медицинских наук

10.04.2025 г.



Айсариева Б. К.