

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болтаева Камол Джумаевича, доктора медицинских наук, профессора, 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, пришел к следующему заключению:

1. Соответствие работы специальности, по которой дано право диссертационному совету принимать диссертации к защите

Представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, полностью соответствует профилю диссертационного совета, так как непосредственно связана с лечением грозного гематологического заболевания – апластической анемии. В частности, рассматриваются вопросы изучения сравнительной эффективности глюкокортикостероидов и иммуносупрессивной терапией в комбинации с высокогорной климатотерапией у больных апластической анемией, их отдаленные результаты, что в полной мере отвечает паспорту специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

2. Целью диссертации является 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.

Поставленная цель достигнута решением в диссертации 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.).

На первом этапе исследования анализированы архивные документы 28 пациентов (медицинская карта диспансерного наблюдения и истории болезни) получивших терапию глюкокортикостероидами и высокогорную климатотерапию, кроме того, доступные больные были осмотрены соискателем. На втором этапе проведено изучение 36 пациентов апластической анемией, которые получали иммуносупрессивную терапию на протяжении последних десяти лет. Предметом исследования явились результаты и эффективность иммуносупрессивной терапии в комбинации с высокогорной климатотерапией у больных апластической анемией. Диагноз и показания к началу терапии устанавливались на основании данных периферической крови и исследований костного мозга в частности биоптата костного мозга.

Иммуносупрессивная терапия была проведена по протоколу лечения апластической анемии (Е. А. Михайлова и соавт., 2020), включающая в себя комбинацией препаратов (антилимфоцитарный глобулин (АТГАМ) / Циклоспорин А). АТГАМ назначался в дозе 20 мг/кг в сутки, далее при купировании симптомов «сывороточной болезни» назначался Циклоспорин А в дозе 10 мг/кг массы тела с дальнейшей коррекцией с учетом индивидуальной переносимости препарата.

Комплексное исследование включало объективную оценку общего состояния пациентов, лабораторные и инструментальные методы исследования. Количественные данные исследования обработаны в программе STATISTICA 6.0 (StatSoft) и SPSS 16, что свидетельствует о получении достоверных данных и достижения цели диссертационной работы.

Соответствие объекта исследования диссертации цели и задачи диссертации: объект исследования (пациенты с клиническим диагнозом «Апластическая анемия») соответствует цели и задачам диссертации.

Соответствие методов исследования задачам диссертации (использование современной аппаратуры, наличие сертификатов у лабораторий и адекватной статистической обработки) – по каждой задаче. Для решения первой задачи был проведен осмотр и сбор данных пациентов, а также проанализированы данные историй болезни и амбулаторных карт, состоящих на диспансерном учете Ошской межобластной объединенной клинической больницы и Национального центра онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. Вторая задача была решена набором пациентов апластической анемией, начиная от диагностики и лечения, то есть это пациенты, которые получили иммуносупрессивную терапию, включая антилимфоцитарный глобулин и циклоспорин А, у больных проведена оценка гематологического ответа на проведенное лечение. Для решения третьей задачи было проведено исследование прогностических факторов путем изучения таких факторов как пол, время от постановки диагноза до лечения, а также данные гемограммы. Решение четвертой задачи достигнуто

изучением клинических показателей и лабораторно-инструментальным методом исследования не только в г. Бишкек, а также в условиях высокогорной базы Туя-Ашу (3200 метров над уровнем моря). У этих пациентов проведен сравнительный анализ эффективности иммуносупрессивной терапии в комбинации с высокогорной климатотерапией. Используемые 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 последние 10 лет стали применять иммуносупрессивную терапию с использованием антитимоцитарного глобулина и циклоспорина А [С. М. Маматов и др., 2020]. До этого основным методом лечения апластической анемии были глюкокортикостероиды и спленэктомия, эффективность которых оставляла желать лучшего. С 1980-х годов в стране начали использовать высокогорный климат Туя-Ашу (3200 м над уровнем моря) для лечения апластической анемии [М. М. Миррахимов, 1977]. Это способствовало достижению ремиссии заболевания. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, взятых из костного мозга родственного донора, является предпочтительным вариантом лечения для пациентов с тяжелой апластической анемией, у которых болезнь диагностирована впервые. Однако для 70% пациентов с такой анемией, у которых нет подходящего родственного донора, иммуносупрессивная терапия рекомендуется как первый этап лечения.

Разработка оптимальных программ и алгоритмов лечения больных апластической анемией, особенно с использованием современных препаратов иммуносупрессивного действия в сочетании с высокогорной климатотерапией, остаётся актуальной задачей.

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, включая литературу старших годов, где заложены основополагающие принципы данного заболевания. Проведен анализ 182 источника, в том числе 156 иностранных авторов. Разделы обзора научной литературы соответствуют задачам диссертационной работы.

3. Научные результаты.

В работе представлены новые научно-обоснованные теоретические результаты, совокупность которых имеет немаловажное значение для развития гематологической науки в области депрессии кроветворения.

1. Исследование продемонстрировало, что использование медикаментозных методов лечения первой линии, таких как кортикостероиды и высокогорная климатотерапия, у пациентов с апластической анемией помогает временно улучшить клинико-гематологические показатели.

2. Результаты исследования показали, что назначение иммуносупрессивной терапии с использованием антилимфоцитарного глобулина (АТГАМ) и циклоспорина А способствует более быстрому гематологическому ответу и повышению частоты полной ремиссии. Также было отмечено положительное влияние на показатели общей и безрецидивной выживаемости.

3. Впервые было установлено, что при совместном применении иммуносупрессивной терапии (АТГАМ/циклоспорин А) и высокогорной климатотерапии показатели гематологического ответа, частота ремиссии и бесрецидивной выживаемости оказались лучше, чем при использовании только иммуносупрессивной терапии.

4. В ходе исследования было обнаружено, что у пациентов с тяжёлой апластической анемией, которые получали антитимоцитарный глобулин и циклоспорин А, низкое абсолютное число нейтрофилов (приближающееся к нулю) было связано с высоким риском неэффективности лечения и плохой выживаемостью.

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 рамках современной науки заключается в использовании впервые в республике на примере больных апластической анемией иммуносупрессивной терапии антитимоцитарным глобулином и циклоспорином А в сочетании с высокогорной климатотерапией, которая значительно улучшает качество гематологического ответа и обеспечивает длительную бессобытийную выживаемость. В целом, научная новизна имеется, с учетом изучения предложенного сочетанного метода лечения - она высокая.

3.2. Обоснование достоверности научных результатов (способы сбора материала и аргументация научных выводов). В рамках исследования были рассмотрены объекты, которые соответствуют критериям включения и исключения, что соответствует принципам доказательной медицины.

Для диагностики были использованы актуальные и информативные методы, а для обработки данных — современные статистические методы. Это говорит о достоверности полученных результатов.

3.3. Теоретическое значение работы (новая теория или обогащение существующей научной теории, или концепции): Научная ценность работы заключается в том, что она способствует расширению знаний об апластической анемии и разработке новых методов лечения апластической анемии.

3.4. Соответствие квалификационному признаку. Работа соответствует квалификационному признаку

4. Практическая значимость полученных результатов (для отрасли, страны, мира).

1. Полученные результаты об эффективности иммуносупрессивной терапии (АТГАМ/Циклоспорин А) у больных апластической анемией значительно расширяют возможности выбора терапевтической тактики и могут

быть использованы гематологами при планировании, организации и проведении лечения.

2. Исследование продемонстрировало важность сочетания иммуносупрессивной терапии с высокогорной климатотерапией, что способствовало улучшению скорости гематологического ответа, увеличению частоты полной ремиссии и безрецидивной выживаемости.

3. Теоретические и практические результаты исследования были внедрены в учебный процесс постдипломного образования кафедры госпитальной терапии с курсом гематологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева (акт внедрения от 15.06.2022) и в клиническую практику отделения гематологии Национального центра онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (акт внедрения от 23.12.2024 г.)

Материалы диссертации использованы в следующих документах, материалах и разработках, перечислить конкретно (патенты, метод, рекомендации, внедрения, постановления и приказы министерств, правительства): Международном научном форуме Кыргызской государственной медицинской академии (КГМА) им. И. К. Ахунбаева: «Дни науки КГМА – 2019, посвященный 80 летию – КГМА им И.К. Ахунбаева (Бишкек, 2019); «Дни науки КГМА - 2020, посвященной COVID-19: Профилактика, диагностика и лечение» (Бишкек, 2020); объединенном международном конгрессе COITH-18 «Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis» (Санкт-Петербург, 2018); Российском Форуме по тромбозу и гемостазу совместно с 10-й (юбилейной) конференцией (Москва, 2020).

По материалам диссертационного исследования опубликовано 6 научных статей в журналах, индексируемых системой РИНЦ, из них 2 – в журналах, индексируемых системой Scopus.

5. Соответствие автореферата содержанию диссертации.

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

6. Замечания: принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет, выводы соответствуют поставленным задачам и отражают результаты исследования. Но в процессе рецензирования диссертационной работы возникли ряд замечаний и вопросы:

1. В обзоре литературы необходимо добавить раздел по высокогорной медицине, по части использования высокогорного климата для лечения заболеваний крови.

2. Перечень условных сокращений содержит неполную информацию – отсутствует пояснение некоторых встречающихся по тексту диссертации терминов – следует просмотреть и внести дополнение.

3. Имеются незначительные стилистические и грамматические погрешности, которые требуют устранения.

Замечания не имеют принципиального значения и не касаются логики, методологии диссертации, научной новизны и носят рекомендательный характер.

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. Almerkova, A.A. The state of hemostasiological service in the Kyrgyz Republic [Текст] / Ormonbek Djakypbaev, Tolkyzbek Baimuratov, Ainagul Almerkova, 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.

8. Рекомендации

Диссертацию необходимо оформить в соответствии с инструкцией и требованиями Национальной аттестационной комиссии при президенте Кыргызской Республики.

9. Заключение: Диссертационная работа Садабаева Эрбол Мисирбековича на тему: «Иммуносупрессивная терапия (Антитимоцитарный глобулин \ Циклоспорин) и высокогорная климатотерапия в лечении больных Апластической анемией» является 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 Национальной аттестационной комиссии при Президенте Кыргызской Республики, предъявляемым к кандидатским диссертациям, содержащим решение задачи, имеющих существенное значение для диагностики и лечения гематологических больных Кыргызской Республики и соответствует шифру специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

10. Эксперт диссертационного совета, рассмотрев представленные документы, рекомендует диссертационному совету Д 14.23.683 при Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева, Национальном центре фтизиатрии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики и Ошском государственном университете принять к защите диссертацию Садабаева Эрбол Мисирбековича на тему: «Иммуносупрессивная терапия (Антитимоцитарный глобулин/Циклоспорин) и высокогорная климатотерапия в лечении больных апластической анемией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови

Эксперт диссертационного совета Д 14.23.683,

доктор медицинских наук,

профессор



К. Д. Болтаев

Подпись эксперта диссертационного совета заверяю:

Ученый секретарь

диссертационного совета

Д 14.23.683

кандидат медицинских наук

11.04.2025 г.



Б. Б. Мырзалиев



Попись Б. Б. Мырзалиева
заверяю.
Исепенбор по кадрам