

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Алмерековой Айнагуль Ашимбековны, 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 Садабаева Эрбол Мисирбековича диссертацию, пришла 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.

В работе рассматриваются методы лечения апластической анемии общепринятой терапией (глюкокортикоиды и высокогорная климатотерапия) и иммуносупрессивная терапия (Антитимоцитарный глобулин/Циклоспорин) в Кыргызской Республике, а также изучение эффективности сочетанного лечения иммуносупрессивной терапии и высокогорной климатотерапии, их отдаленные результаты, что в полной мере отвечает паспорту специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

2. Целью диссертации явилось 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.).

Всего в исследование вошли 54 пациента с клиническим диагнозом апластическая анемия (АА), по международным критериям отнесенные к нетяжелой и тяжелой степени заболевания. Из них 28 чел. анализированы в процессе общепринятой терапии (глюкокортикостероиды и высокогорная климатотерапия) и 36 чел. – в процессе иммуносупрессивной терапии (ИСТ) антилимфоцитарный глобулин и циклоsporин А.

Предмет исследования послужили результаты клинических, лабораторных и инструментальных методов, эффективность и безопасность иммуносупрессивной терапии в сочетании с высокогорной климатотерапией.

Базой исследования явились: гематологическое отделение Национального центра онкологии и гематологии, а также отделение гематологии Ошской межобластной клинической больницы Министерства здравоохранения Кыргызской Республики и высокогорная база Туя-Ашу КГМА им. И. К. Ахунбаева (3200 метров н.у.м.).

Апластическая анемия диагностирована на основании данных гемограмм, миелограмм и гистологического исследования трепанобиоптата подвздошной кости.

Критерии исключения были следующими: врожденная недостаточность костного мозга, миелопролиферативная опухоль; другие клональные заболевания включая пароксизмальную ночную гемоглобинурию; наличие серьезных нарушений функций важных органов, таких как дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность, декомпенсированная печеночная и почечная недостаточность.

Протокол лечения. Иммуносупрессивную терапию двумя препаратами (антилимфоцитарный глобулин и циклоsporин А) проводили согласно клинической рекомендации Е. А. Михайловой и соавт. [2020], которая включала: 1-й курс – антилимфоцитарный глобулин (АТГАМ) и Циклоsporин А (ЦсА). АТГАМ назначался в дозировке 20 мг/кг в сутки внутривенно капельно в течение 12 часов в течение последовательных 5 дней. Суточная доза препарата вводилась в 1200—1600 мл физиологического раствора. Через 2—3 недели от начала курса АТГ (после купирования симптомов сывороточной болезни) присоединяли терапию циклоспорин А. Стартовая суточная доза циклоспорина составляла 10 мг/кг веса. Коррекция суточной дозы проводилась с учетом индивидуальной переносимости препарата и содержания циклоспорина в сыворотке крови. Курс терапии циклоспорин А у больных апластической анемией длилась 18—24 мес. (не менее 12 мес. после достижения ремиссии).

Для выполнения всех статистических анализов использовалась программы приложения Microsoft-Statistica 6,0, программы Microsoft Excel и программного обеспечения SPSS (IBM Inc, США, 16,0 – версия). Значение P менее 0,05 считалось статистически значимым.

Соответствие объекта исследования диссертации цели и задачи диссертации: объект исследования взрослые пациенты с 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 для проведения осмотра и консультации были вызваны сами больные, которые были доступны на момент исследования. Просмотрены истории болезни и амбулаторные медицинские карты больных апластической анемией, состоящих на диспансерном учете в поликлиниках Ошской межобластной объединенной клинической больницы и Национального центра онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики.

Решение второй задачи напрямую связано с назначением больным апластической анемией иммуносупрессивной терапии современными лекарственными средствами - антитимоцитарным глобулином и циклоспорином А. В процессе назначения иммуносупрессивной терапии проведена оценка качества гематологического ответа, бессобытийная выживаемость и рецидивы болезни.

В третьей задаче изучены прогностические факторы, включающие пол, время от постановки диагноза до лечения, количество лимфоцитов, ретикулоцитов и тромбоцитов у больных апластической анемией, получающих иммуносупрессивную терапию, от которых может зависеть эффективность выбранного метода лечения.

Для решения четвертой задачи проведена сравнительная эффективность лечения больных апластической анемией иммуносупрессивной терапией в сочетании с высокогорной климатотерапией в условиях высокогорной базы Туя-Ашу (3200 метров над уровнем моря).

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). Диссертационная работа посвящена актуальной и тяжелой проблеме гематологии – апластической анемии. Лечение больных апластической анемией глюкокортикостероидами и спленэктомией не всегда считаются эффективными методами, и могут создать больше проблем, чем низкое количество тромбоцитов. Следовательно, многие пациенты не получают лечения, если нет кровотечения. Результаты разных подходов

лечения не совпадают между странами или даже между центрами в одной стране, что приводит к путанице как для врачей, так и для семей. Достижение консенсуса по ведению АА, особенно детей, дополнительно осложняется отсутствием диагностического теста и неоднородностью заболевания; например, хотя большинство больных остаются относительно бессимптомными и переходят в раннюю ремиссию, у некоторых пациентов наблюдается значительное кровотечение, а у других спонтанная ремиссия не наступает. Единственной доказанной эффективностью обладает трансплантация костного мозга, которая у нас в стране отсутствует. В связи с этим поиск и апробация новых консервативных методов лечения всегда приветствуется.

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 источников, в том числе 156 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 17 рисунками, 22 таблицей, а также включает 2 приложения. 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 орфанных заболеваний.

1. Исследование подтвердило, что применение медикаментозной терапии первой линии кортикостероидами и высокогорной климатотерапией у больных апластической анемией позволяет избежать геморрагических осложнений и способствует наступлению временного клинико-гематологического улучшения.

2. Результаты исследования показали, что назначение иммуносупрессивной терапии препаратами антилимфоцитарного глобулина (АТГАМ) и циклоспорином А улучшило скорость гематологического ответа и частоту полной ремиссии, а также оказало влияние на показатели общей и бесрецидивной выживаемости.

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

5. Впервые установлено, что у больных с тяжелой апластической анемией, получавших антилимфоцитарный глобулин и циклоспорин А, низкое абсолютное число нейтрофилов (ближе к нулю), явились высокопрогностическим фактором неэффективности и плохой выживаемости пациентов.

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 практическом здравоохранении у больных апластической анемией – иммуносупрессивной терапии, а также в сочетании – с высокогорной климатотерапией. В целом, научная новизна имеется, - она высокая.

3.2. Обоснование достоверности научных результатов (способы сбора материала и аргументация научных выводов). Объекты исследования включены в исследование согласно критериям «включения» и «исключения», что согласуется с принципами доказательной медицины. Использованы современные и достаточно информативные методы диагностики и современные методы статистической обработки, что также указывает на состоятельность полученных результатов.

3.3. Теоретическое значение работы (новая теория или обогащение существующей научной теории, или концепции): Теоретическое значение работы заключается в обогащении существующего понятия об апластической анемии и лечения столь серьезного и тяжелого заболевания.

3.4. Соответствие квалификационному признаку. Работа соответствует квалификационному признаку.

4. Практическая значимость полученных результатов (для отрасли, страны, мира). Полученные данные об эффективности иммуносупрессивной терапии (АТГАМ/Циклоспорин А) у больных апластической анемией значительно расширяют изначально узкий выбор терапевтической тактики и могут быть использованы врачами гематологами при планировании, организации и проведении лечения. Результаты проведенного исследования обозначили важность применения у больных апластической анемией иммуносупрессивной терапии (АТГАМ/циклоспорин А) в сочетании с высокогорной климатотерапией, которые значительно улучшили скорость гематологического ответа, частоту полной ремиссии и безрецидивной выживаемости. Полученные теоретические и практические результаты исследования внедрены в учебный процесс постдипломного обучения кафедры госпитальной терапии с курсом гематологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева (акт внедрения от 15.06.2022 г.) и в лечебную практику отделения гематологии Национального центра онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (акт внедрения от 17.04.2023 г.).

Материалы диссертации использованы в следующих документах, материалах и разработках, перечислить конкретно (патенты, метод, рекомендации, внедрения, постановления и приказы министерств, правительства): Основные положения диссертационной работы доложены на: 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); Международном научном форуме Национальной аттестационной комиссии при Президенте Кыргызской Республики (Бишкек, 2022).

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 и вопросы: 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:

1. В обзоре литературы необходимо добавить раздел по высокогорной медицине, по части использования высокогорного климата для лечения заболеваний крови.
2. Пункт 4 положения, выносимых на защиту сформулирована больше, как выводы, а не положение, желательно этот пункт конкретизировать и четко изложить как «положение».
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.

Вопросы:

1. По вашим данным получается, что назначение больным апластической анемией иммуносупрессивной терапии, это решение проблемы лечения таких больных, в связи с этим вопрос, каково обеспечение пациентов антилимфоцитарным глобулином и циклоспорином А?

2. Меня интересует судьба высокогорного стационара Туя-Ашу, насколько регулярно данная база работает, к кому относится, смогли ли наладить лабораторное подразделение в условиях высокогорья?

Поставленные вопросы носят дискуссионный 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:

- прошу назначить из числа членов диссертационного совета, имеющих шифр научной специальности по автореферату 14.00.29 – гематология и переливание крови.

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.

5. Тараненко И.А., Григорьева Е.В., Терехов С.С., Кудинов А.В., Момот К.А., Трухина Д.А., Пыхтеева М.В., Кошеед И.В., Мамаев А.Н., Момот А.П. Сравнительное исследование антигена свободного протеина S с помощью новой отечественной и известной зарубежной технологий у больных с личным тромботическим анамнезом // Гематология и трансфузиология. – 2024. – Т. 69, №2 S1. - С. 343-344.

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.

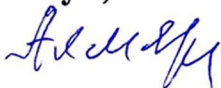
9. Заключение: исследование посвящено актуальной проблеме гематологии в Кыргызской Республике, учитывая орфанность заболевания, выполнено на достаточном количестве больных апластической анемией, позволяющие получить достоверные результаты и соответствующие рекомендации и выводы.

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



А. А. Алмерекова

Подпись эксперта диссертационного совета заверяю:

Ученый секретарь

диссертационного совета

Д 14.23.683

кандидат медицинских наук

11.04.2025 г.



Б. Б. Мырзалиев



Подпись Б. Б. Мырзалиева
заверено:
А. Туефи -
Инспектор по кадрам