

## ОТЗЫВ

официального оппонента - кандидата медицинских наук, врача – гематолога консультативной поликлиники ГУ «Национальный медицинский центр Республики Таджикистан» - «Шифобахш» Рахматова Мукима Каримовича на диссертационную работу Абдуллоевой Ситоры Наврузовны на тему: «Основные клинические синдромы и кардиоренальные осложнения при множественной миеломе в Республике Таджикистан», представленной к защите в Диссертационный совет 6D.KOA-008 при ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино» на соискание ученой степени доктора философии (PhD), доктора по специальности 6D110104-Внутренние болезни

### Актуальность темы исследования

Анализ данных литературы показывает, что за последние годы отмечается неуклонный рост числа пациентов с различными вариантами гемобластозов, среди которых немаловажным является множественная миелома (ММ). Частота её встречаемости среди всех злокачественных гемобластозов составляет 10-20%, а ежегодная диагностика – 1-12 случаев на 100.000 населения.

Несмотря на достижения современной медицины, в 20% случаев отмечается высокая резистентность ММ к различным вариантам лечения, что способствует раннему летальному исходу пациентов. До настоящего времени ММ остается неизлечимым заболеванием в связи с чем поиск путей, направленных на увеличение продолжительности жизни пациентов и продления сроков ремиссии заболевания, является актуальными.

Множественными исследованиями было подтверждено, что ММ в основном диагностируется среди лиц мужского пола старше 60 лет. Большинство из них уже страдают хроническими сердечно-сосудистыми, церебро-васкулярными, почечными и респираторными заболеваниями, которые относятся к числу предикторов неблагоприятных исходов. Также принимая во внимание, что зачастую патология диагностируется во второй и третьей стадиях болезни с развитием множества осложнений, а также отсутствием таких диагностических методов как проточная цитометрия и иммуногистохимия в Республике Таджикистан, разработка путей своевременной диагностики ММ и клиническое их внедрение в условиях региональных учреждениях является актуальным.

Актуальность диссертационной работы также заключается в том, что факторы развития кардиоренальных осложнений требуют дальнейшего изучения, особенно в зависимости от стадии заболевания, наличия сопутствующих заболеваний, а также проведенных методов лечения.

В связи с вышеуказанным, диссертационное исследование Абдуллоевой С.Н., посвященное изучению основных клинических синдромов и особенностей кардиоренальных осложнений при множественной миеломе является актуальным.

**Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите**

Цель и задачи диссертации, дизайн и методология исследования, использованные методы клинической и инструментальной диагностики в ходе выполнении исследования вполне соответствуют паспорту Высшей аттестационной комиссии при Президенте Республики Таджикистан, отрасли здравоохранения и социального обеспечения **6D110100** - Медицина специальности 6D110104 - Внутренние болезни.

**Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, представленных к защите**

Представленная диссертационная работа является одним из первых научных исследований в Республики Таджикистан, где автором на большом репрезентативном материале установлено, что множественная миелома до развития терминальной стадии в большинстве случаев проявляется неспецифическими клиническими симптомами и часто патология диагностируется поздно, в основном, среди лиц мужского пола, пожилого и старческого возрастов.

Автор, путем применения современных лабораторных исследований доказал, что выраженность гематологических и иммунологических изменений и нарушений зависят от стадии заболевания, и по мере опухолевой прогрессии, развивается тяжёлая панцитопения, значимое снижение уровня СДЗ- и СД4-лимфоцитов и иммуноглобулинов А, М, G с глубокой дисфункцией клеточного и гуморального иммунитета.

Было выявлено, что, по мере прогрессирования множественной миеломы, пропорционально возрастают остеолитический процесс с усилением болевого синдрома, а также вторичные изменения сердца и почек с развитием хронической сердечной недостаточности и почечной дисфункции. Хотя в начальной стадии в более половине случаев она протекает бессимптомно.

Также автором доказано, что частота и тяжесть сопутствующих заболеваний и уровень коморбидности напрямую зависят от стадии множественной миеломы. Установлено, что при развернутом клиническом течении развиваются кардиоренальные и ренокардиальные взаимоотношения с анатомо-функциональными изменениями сердца, снижением фракции

изгнания и систолической дисфункцией желудочков сердца, миеломной нефропатией с резким снижением скорости клубочковой фильтрации.

Автор с использованием термометра-дистресса среди отечественной когорты пациентов с множественной миеломой впервые установил высокую ассоциацию психического, физического и социального компонентов здоровья со стадией опухолевого процесса, наличием метастазов и сроками первичной диагностики патологии.

С целью ранней диагностики множественной миеломы и её стадирования, диссертантом разработан специальный алгоритм, позволяющий не только своевременно распознавать заболевание на ранних стадиях, но и своевременно предупреждать о риске развития или осложнения её, и тем самым, провести их профилактику.

### **Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, указанных в диссертации**

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций по практическому использованию полученных результатов диссертации обеспечивается адекватным дизайном и методологией исследования, комплексным подходом к изучаемой проблеме, свидетельством чего является проведенные в диссертационной работе расчеты, демонстрирующие согласованность сделанных выводов и полученных оценок.

Полученные результаты при выполнении диссертации и статистическая обработка полученных результатов позволили автору получить новые данные об основных клинических синдромах и кардиоренальных осложнениях множественной миеломы у отечественной когорты пациентов.

Ценность и новизна результатов диссертации также обусловлены тем, что изложение концептуальных положений диссертации и правильная их интерпретация основана на данных современных дополнительных методов исследования, сравнения полученных результатов с данными других исследований, публикацией полученных результатов в передовых рецензируемых журналах Республики Таджикистан и полностью согласуются с представлениями современной медицины.

Сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в таблицах, иллюстрациях, и клиническими случаями из практики. Выявленные клинико-лабораторные и инструментальные изменения при множественной миеломе у пациентов нашей республики позволили автору разработать адаптированный алгоритм диагностики и её стадирования, которые, могут служить в качестве

выполнения последующих научных исследований с целью улучшения ранней диагностики обсуждаемой патологии.

### **Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию**

Полученные результаты в диссертации имеют важное научно-практическое и социальное-экономическое значения, так как при их широком клиническом внедрении улучшается своевременная диагностика множественной миеломы, что позволяет начать раннее лечение пациентов и, тем самым, повысить качество медицинской помощи, частоту выживаемости этой категории больных. Также социальная значимость обусловлена, тем, что своевременная диагностика позволяет предупредить развитие значимых осложнений и метастазов атипических плазматических клеток, являющиеся предикторами неблагоприятных исходов заболевания.

Практическое применение предложенного способа с установкой электронной её программы на мобильные телефоны позволяет быстро и с высокой степенью достоверности диагностировать и стадировать множественную миелому. Установленные закономерности кардиоренальных и ренокардиальных взаимоотношений при множественной миеломе могут быть использованы в ежедневной клинической практике врачей различных специальностей с целью их предупреждения, своевременного выявления и лечения.

### **Личный вклад соискателя в разработке научной проблеме с оценкой его значимости**

Автор лично участвовал в постановке цели и задач исследования, в курации пациентов и проведении им дополнительных методов исследования. Диссертант также провёл полный сбор клинического материала, анализ и статистическую его обработку, контролировал реабилитацию и диспансеризацию пациентов, а также изучал различные параметры качества их жизни. На основании полученных данных автор подготовил основные публикации по выполненной работе, выступал с докладами на научно-практических конференциях. Диссертантом также разработана специальная электронная программа для мобильного телефона, направленная на быструю оценку и определение стадии множественной миеломы на основании данных клиничко-лабораторных и функциональных показателей.

## **Публикация результатов диссертации в рецензируемых научных журналах**

Всего по теме диссертации соискателем опубликованы 15 научных работ, из них 5 статей в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК при Президенте Республики Таджикистан для публикации результатов диссертационных исследований. Автором получен патент Республики Таджикистан на изобретение «Способ ранней диагностики и определение стадии множественной миеломы» (№ TJ 1349 от 15.02.2023 г).

## **Структура и объём диссертации, оценка содержания и замечания по её оформлению**

Диссертационная работа имеет традиционное построение, изложена на 151 странице компьютерного текста. Структура диссертации включает введение, общую характеристику работы, литературный обзор, описания клинического материала и проведенных методов исследования, двух глав результатов собственного исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, рекомендаций по практическому применению результатов, списка использованной литературы и списка опубликованных работ соискателя. Библиографический указатель содержит 165 источников, из них 52 - на русском и 113 – на английском языках. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 24 рисунками.

Во **введении** автором определена актуальность, сформулированы цель и задачи работы, научная новизна и теоретическая и научно-практическая значимость проведенного исследования, представлены основные положения, выносимые на защиту, личный вклад автора в исследование.

**Первая глава** диссертации посвящена обзору литературы по нерешенным аспектам этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения множественной миеломы и её осложнений. Она состоит из 6 подразделов, где автором с использованием литературных источников последних лет раскрыты важнейшие аспекты изучаемой проблемы, объективно освещены различные точки зрения на сущность выбранной темы исследования, сделан вывод о важности проведения дальнейших научных исследований.

**Вторая глава «Характеристика клинического материала и методы исследования»** содержит детальную клинико-демографическую характеристику 177 пациентов с множественной миеломой и описания методики проведения клинико-лабораторных и инструментальных исследований. Диагноз «Множественная миелома» автором поставлен согласно Международной классификации болезни десятого пересмотра. По

полученным данным среди пациентов мужчин было 106 (59,9%), женщин - 71 (40,1%). Средний возраст пациентов составил  $59,8 \pm 5,2$  лет.

В зависимости от стадии ММ все больные были разделены на 3 группы - I группа - 77 пациентов (44 мужчины и 33 женщины) - с преимущественным поражением кардиоренальной системы (КРС) в 3 стадией заболевания; II группа - 55 больных - с умеренными проявлениями поражения почек (ренальным синдромом - РС) со 2 стадией; III группа - 45 пациентов - с I стадией заболевания. Группу контроля составили 50 практически здоровых людей с аналогичной половозрастной характеристикой. Приводятся данные о регионе проживания пациентов, а также сроки их поступления в клинику.

Автором подробно описан комплекс диагностических мероприятий, направленных на распознавание и дифференциацию множественной миеломы. Применённые дополнительные методы исследования являются современными, инновационными и позволяют достичь цели и решить задачи исследования. Статистическая обработка полученных результатов выполнялись с использованием программы Statistica 10,0.

**Глава 3** посвящена особенностям клинических проявлений, сложности диагностики и результаты лабораторных и инструментальных методов исследования множественной миеломы. Она состоит из 6 подразделов и хорошо иллюстрирована рисунками и таблицами, что позволяет легко получить необходимую информацию. Автором выявлено, что абсолютное большинство пациентов с ММ до окончательной постановки диагноза неоднократно были осмотрены различными специалистами и лечились неправильно по поводу хронических заболеваний сердца, почек, опорно-двигательного аппарата, невралгии и анемии. Указанные допущенные ошибки наглядно представлены в виде клинических примеров.

Также в данной главе подробно приведена характеристика основных клинических проявлений ММ в зависимости от стадии заболевания, гематологических изменений, состояния клеточного и гуморального иммунитета, рентгенологических проявлений костно-суставных поражений, частоты и характера сопутствующих заболеваний. Автором выявлено, что изменения вышеуказанных показателей зависят от стадии ММ и, при её прогрессировании, развивается значимая панцитопения, подавляются клеточный и гуморальный иммунитет, усиливается интенсивность болевого синдрома в костях и суставах, увеличивается частота сопутствующих заболеваний и возрастает индекс коморбидности.

**Глава 4** посвящена особенностям кардиоренальных и ренокардиальных взаимоотношений, синдрому лизиса опухоли и уровню

дистресса при ММ, а также разработке адаптированного алгоритма ранней диагностики и стадирования ММ с учетом имеющихся условий в нашей республике.

Автор отмечает, что у пациентов с терминальной стадией ММ почечная недостаточность и кардиомиопатия занимали главенствующее место. Почечная недостаточность часто присутствовала при впервые диагностированной множественной миеломе и была отмечена у 47% пациентов. Было выявлено, что у пациентов с ММ, ассоциированной с кардио-ренальным синдромом, морфофункциональные изменения сердца проявляются значимым снижением фракцией выброса и систолической её дисфункцией, а также хронической почечной патологией с резким снижением скорости клубочковой фильтрации и гемодинамическими нарушениями.

Исследование уровня дистресса показало, что не зависимо от стадии ММ у всех пациентов отмечается нарушение в сфере семейных, духовных, эмоциональных и физических показателей качества жизни.

На основании анализа проведенных исследований автором оптимизирован алгоритм ранней диагностики, прогнозирования и стадирования множественной миеломы, на что был получен патент.

В разделе **«Обсуждение полученных результатов»** диссертантом обобщены результаты полученных исследований, проведена их подробная интерпретация со сравнением с данными отечественных и зарубежных исследователей, на основании которых сделаны вполне адекватные выводы и рекомендации по практическому применению результатов.

Список литературы состоит из 165 источников 52 из них на русском и 113 – на английском языках, треть из которых опубликованы в последние 5 лет. В целом диссертация написана грамотно, на хорошем литературном языке, легко читается, достаточно иллюстрирована таблицами и рисунками.

### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями раздела 3 подпункта «а» инструкции о порядке оформления диссертаций и автореферата, утвержденного решением Президиума ВАК при Президенте Республики Таджикистан от 31.03.2022 г., № 3, и полностью отражает содержание диссертационной работы.

### Замечания по диссертационной работе

В ходе ознакомления с диссертацией были выявлены некоторые единичные грамматические и стилистические ошибки, которые легко устранимы. Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Абдуллоевой Ситоры Наврузовны «Основные клинические синдромы и кардиоренальные осложнения при множественной миеломе в Республике Таджикистан», представленной на соискание ученой степени доктора философии (PhD), доктора по специальности 6D110104-Внутренние болезни является самостоятельным, законченным квалификационным научно-исследовательским трудом, в котором решена актуальная задача по улучшению диагностики множественной миеломы и её осложнений, имеющей важное значение в терапии и гематологии.

По своей актуальности, новизне и объему исследований, теоретическому и практическому значению, сделанным выводам и практическим рекомендациям диссертационная работа соответствует всем требованиям раздела 3 п 31, 34 «Порядок присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года, №267, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора философии (PhD), доктора по специальности 6D110104-Внутренние болезни, а сам автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Официальный оппонент  
Врач – гематолог консультативной поликлиники  
ГУ «Национальный медицинский центр  
Республики Таджикистан» - «Шифобахш»,  
главный специалист МЗ и СЗН РТ  
по гематологии, кандидат медицинских наук

  
Рахматов М.К.



**Контактная информация:** Республика Таджикистан,  
734026, г. Душанбе, проспект И.Сомони 59.  
Тел.: + 992 (372) 503282; + 992 (372) 503281;  
Факс: +992 (372) 50 32 84;  
E-mail: [mmt.shifobach@mail.ru](mailto:mmt.shifobach@mail.ru)

28.03 2023?