

Письменный отзыв

официального рецензента

доктора медицинских наук, профессора

Тургуновой Людмилы Геннадьевны

на диссертационную работу Мурзахметовой Айгерим Оразбаевны

на тему: «**Клинико-функциональное состояние почек у больных острым лейкозом после трансплантации костного мозга**», представленную на

соискание степени доктора философии (PhD) по специальности

8D10102-«Медицина»

№п/п	Критерии	Соответствие критериям (необходимо отметить один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента
1.	Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам	1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам: 1) Диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы) 2) Диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы) 3) <u>Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление)</u>	Диссертация изучает состояние почек при острых лейкозах, что соответствует шифру специальности «Медицина». Исследования в сфере медицины, включая острые лейкозы, входят в приоритетное направление развития науки, утвержденное Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан «Наука о жизни и здоровье».
2.	Важность для науки	Работа вносит/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта/не раскрыта	Диссертационная работа исследует один из важных вопросов лечения острых лейкозов, в частности оценку состояния почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), поиск предикторов развития почечного повреждения и влияние почечного повреждения на выживаемость пациентов в течение года после трансплантации.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) <u>Высокий;</u> 2) Средний;	Диссертантом самостоятельно проведен набор клинического материала, сбор лабораторных

		3) Низкий; 4) Самостоятельности нет	и инструментальных данных в течение всего периода наблюдения, проведена статистическая обработка и интерпретация полученных данных, сформулированы положения и выводы, результаты исследования систематизированы и оформлены в виде научной рукописи.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) <u>Обоснована;</u> 2) Частично обоснована; 3) Не обоснована.	Острые лейкозы являются актуальной медико-социальной проблемой, что обусловлено поражением лиц молодого и среднего возраста, высоким уровнем смертности. Внедрение трансплантации гемopoэтических стволовых клеток (ТГСК), которое кардинально улучшило прогноз в этой группе пациентов, сопровождается различным спектром серьезных осложнений, среди которых особое место занимают нарушения функционального состояния почек. Содержание диссертационной работы посвящено изучению состояния почек у пациентов с острыми лейкозами в ближайшем и отдаленном периоде после ТГСК.
		4.2 <u>Содержание диссертации отражает тему диссертации:</u> 1) <u>Отражает;</u> 2) Частично отражает; 3) Не отражает	Содержание диссертационной работы полностью отражает тему диссертации, все разделы последовательно структурированы, взаимосвязаны и объединены темой диссертации.
		4.3. <u>Цель и задачи соответствуют теме диссертации:</u> 1) <u>соответствуют;</u> 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют	Цель исследования и поставленные задачи сформулированы конкретно, четко и соответствуют теме диссертационной работы.
		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) <u>полностью взаимосвязаны;</u>	Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны. Проведенный анализ литературы показывает

		<p>2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует</p>	<p>актуальность состояния почечной функции у больных гемобластозами, неизученность проблемы при острых лейкозах в Казахстане. Материал и методы исследования репрезентативны, использованы информативные статистические методы. Каждая глава имеет определенное целевое назначение и является базой для последующего исследования. Полученные результаты и сформулированные на их основе выводы, связаны с поставленными задачами, а основные положения, выносимые на защиту определяют высокую степень внутреннего единства полученных результатов.</p>
		<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: 1) <u>критический анализ есть;</u> 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов</p>	<p>Предложенные автором новые решения аргументированы на основе проведенного критического анализа имеющихся данных других авторов. Показано, что при острых лейкозах развиваются нарушения функционального состояния почек, имеющие многофакторный характер. Однако оценка функционального состояния почек при применении стандартных методов исследования, таких как определение скорости клубочковой фильтрации, является недостаточной. Исследования почечных повреждений при острых лейкозах с использованием информативных почечных маркеров в зависимости от вида трансплантации малочисленны, в Казахстане таких исследований не проводилось.</p>

5.	Принцип научной новизны	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <p>1) <u>полностью новые;</u></p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Научные результаты и положения являются новыми, что подтверждается документами (свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №23020 от 24 января 2022, № 23185 от 01 февраля 2022, № 33509 от 13 марта 2023 г.).</p> <p>Автором впервые проведена динамическая оценка функционального состояния почек при различных видах трансплантации и установлено, что через 100 дней после гаплоидентичной трансплантации происходит снижение функции почек, уровня общего белка и альбумина. Автором изучены динамика уровня бета-2 микроглобулина и альбумин-креатининового соотношения после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и выявлены существенные различия в зависимости от вида трансплантации и варианта острого лейкоза. Установлено, что проведение гаплоидентичной ТГСК сопровождается большей частотой развития острого почечного повреждения и худшей выживаемостью независимо от вида лейкоза.</p>
		<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <p>1) <u>полностью новые;</u></p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Выводы диссертации являются новыми, логически обоснованы и взаимосвязаны. Новизна выводов обусловлена результатами проспективного клиничко-лабораторного обследования пациентов с острыми лейкозами до и после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и подтверждается охранными документами.</p>

		<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p> <p>1) <u>полностью новые</u>;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Технические решения в виде предложенной автором динамической оценки почечных маркеров, таких как бета-2 микроглобулин, альбумин-креатининовое соотношение, у больных острыми лейкозами после трансплантации костного мозга позволят дополнить методы диагностики тубулярной и гломерулярной функции почек, что подтверждено охранными документами и актами внедрений.</p>
6.	Обоснованность основных выводов	<p>Все основные выводы основаны/не основаны на весомах с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам)</p>	<p>Автором четко сформулированы выводы, которые соответствуют задачам исследования, их достоверность подтверждена статистическими методами.</p> <p>Выводы 1-2. Основаны на анализе клинико-демографических показателей 62 пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и 119 пациентов с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ). Достоверность результатов подтверждена с помощью статистических методов исследования.</p> <p>Выводы 3-5. Основаны на анализе показателей функционального состояния почек (креатинин, бета2-микроглобулин, альбумин-креатининовое соотношение через 30, 100 дней и 1 год после трансплантации в 4 группах пациентов (65 пациентов с ОМЛ, которым была проведена полностью совместимая аллогенная ТГСК, 54 пациента с ОМЛ после гаплоидентичной ТГСК; 33 пациента с острым лимфобластным лейкозом, которым была проведена полностью совместимая аллогенная ТГСК, 29</p>

			<p>пациентов с ОЛЛ после гаплоидентичной ТГСК). Вывод 6. Сформулирован на основании регрессионного анализа, включивших более 10 независимых переменных пациентов без развития острого повреждения почек (n=71) и с развитием острого повреждения почек (n=9) через 30 дней после ТГСК. Значимость различий в группах сравнения подтверждена статистическими методами. Вывод 7. Сформулирован на основании результатов анализа 3-летней выживаемости пациентов с острыми лейкозами после ТГСК при помощи метода Каплана-Майера.</p>
7.	<p>Основные положения, выносимые на защиту</p>	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности: 7.1 Доказано ли положение? 1) <u>доказано</u>; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано 7.2 Является ли тривиальным? 1) <u>да</u>; 2) <u>нет</u> 7.3 Является ли новым? 1) <u>да</u>; 2) <u>нет</u> 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) <u>средний</u>; 3) широкий 7.5 Доказано ли в статье? 1) <u>да</u>; 2) <u>нет</u></p>	<p>Положение 1. Доказано в результате динамического исследования показателей клубочковой и тубулярной функции почек у пациентов с острыми лейкозами, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Представлено в статье, опубликованной в издании, имеющем 34 перцентиль (Q4) по CiteScore в базе Scopus, в статье изданий КОКСНВО. Являются не тривиальными со средним уровнем применения. Положение 2. Доказано в клинических исследованиях, результаты представлены в статье изданий КОКСНВО, а также в журнале «Italian Journal of Medicine», доложены и опубликованы в материалах международной конференции. Получены свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом. Являются не тривиальными с широким уровнем применения.</p>

			Положение 3. Доказано в ходе проспективного клинического исследования, опубликовано в журнале из Перечня КОКСНВО, в статье, опубликованной в издании Scopus. Являются не тривиальными со средним уровнем применения.
8.	Принцип достоверности Достоверность источников и предоставляемой информации	8.1 Выбор методологии -обоснован или методология достаточно подробно описана 1) <u>да</u> ; 2) нет	Диссертация выполнена на высоком методологическом уровне, выбор дизайна исследования и объема клинического материала адекватен поставленным задачам. Достоверность полученных результатов подтверждена статистическими методами. Методология исследования изложена достаточно подробно.
		8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: 1) <u>да</u> ; 2) нет	Статистический анализ измерений проводился согласно общепринятым стандартам в программе SPSS Statistics Version 26 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США). Данные были обобщены с использованием методов описательной статистики с расчетом медианы, межквартильного интервала для количественных переменных, а для качественных – вычисления доли наблюдений и расчетом 95% доверительного интервала (95% ДИ). Сравнение независимых выборок проводилось с помощью непараметрического критерия – U критерия Манна-Уитни. Сравнение зависимых выборок в динамике проводилось с помощью критерия Вилкоксона. Апостериорные сравнения четырех подгрупп зависимых выборок проводились с помощью критерия Фридмана. Оценка

			<p>качественных переменных проводилось с использованием критерия Хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Для оценки качества построенной модели прогноза был применен ROC-анализ с оценкой площади под кривой (AUC). Оценка функции выживаемости проводилась с помощью метода Каплана - Мейера (Kaplan-Meier) для цензурированных данных. Общая выживаемость в двух группах за весь период наблюдения была оценена с помощью лог-ранк теста (Log Rank Test).</p>
		<p>8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием (для направлений подготовки по педагогическим наукам результаты доказаны на основе педагогического эксперимента):</p> <p>1) да; 2) нет</p>	<p>Теоретические выводы, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены проведенным клиническим проспективным исследованием.</p>
		<p>8.4 Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу</p>	<p>Все утверждения в диссертационной работе подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.</p>
		<p>8.5 Используемые источники литературы достаточны/не достаточны для литературного обзора</p>	<p>Обзор литературы включает 235 источников, из которых 92,4% имеют глубину менее 20 лет; 94,5% источников на английском языке. Литературный обзор представлен в виде 3 разделов, посвященных анализу распространённости и клиническим особенностям течения острых лейкозов, состоянию почечной функции у больных острым лейкозом и влиянию трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на функции почек.</p>
9.		<p>9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:</p>	<p>Теоретическая значимость научной работы, связанная с</p>

Принцип практической ценности	1) да; 2) нет	установлением особенностей нарушения почечной функции в зависимости от вида трансплантации и варианта острого лейкоза, а также частотой и динамикой нарушения клубочковой и тубулярной функции почек в разные сроки после трансплантации имеют междисциплинарный характер и могут быть использованы в учебном процессе и в дальнейших научных исследованиях.
	9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) да; 2) нет	Практическая значимость диссертационной работы обусловлена внедрением в практику исследования азотовыделительной функции почек у больных острыми лейкозами через 100 дней и через год после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), дополнительной возможностью диагностики тубулярной и гломерулярной функции почек при помощи таких почечных маркеров как бета-2 микроглобулин, альбумин-креатининовое соотношение. Применение разработанной прогностической модели позволит рассчитать вероятность развития острого почечного повреждения после ТГСК у больных острыми лейкозами. Существует высокая вероятность применения полученных результатов в практике здравоохранения.
	9.3 Предложения для практики являются новыми? 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Предложения для практики являются новыми, так как таких исследований в Казахстане у пациентов с острыми лейкозами после трансплантации гемопоэтических стволовых

			клеток не проводилось. Предложенные методы защищены охранными документами, их эффективность доказана автором в научном исследовании.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: и 1) <u>высокое</u> ; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	<p>Диссертационная работа написана на русском языке, изложена в традиционном стиле, включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, заключения и выводов. В работе имеются 18 таблиц и 41 рисунок. Список использованной литературы содержит 235 источников. Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертации нет.</p> <p>В заключении диссертации рекомендуется сопоставлять полученные результаты с данными других исследователей.</p> <p>Указанные рекомендации не умаляют значимости работы и не являются принципиальными.</p> <p>Диссертационная работа Мурзахметовой Айгерим Оразбаевны на тему «Клинико-функциональное состояние почек у больных острым лейкозом после трансплантации костного мозга», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10102-«Медицина», посвящена актуальной проблеме нарушения функции почек после трансплантации костного мозга и является самостоятельным законченным научным исследованием. По своей актуальности, поставленной цели, задачам, объему проведенных исследований, научной</p>

			<p>новизне и практической значимости соответствует требованиям Комитета по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан.</p> <p>Ходатайствую перед Комитетом для присуждения соискателю Мурзахметовой Айгерим Оразбаевны степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100 – «Медицина».</p>
--	--	--	--

Профессор, д.м.н
 НАО «Медицинский университет Караганды»



Тургунова Л. Г.

