

**8D10102 – "Медицина" мамандығы бойынша философия докторы (PhD)
дәрежесін алу үшін ұсынылған Рудкая-Морошан Кристина
Станиславовнаның**

**«Астана қаласында пандемия кезеңінде ревматологиялық бейіндегі
пациенттерде коронавирустық инфекцияның қауіп факторлары мен
нәтижелерін кешенді бағалау» тақырыбындағы диссертациялық жұмысының
АННОТАЦИЯСЫ**

Зерттеудің өзектілігі. 2020 жылғы 30 қаңтарда Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы SARS-CoV-2 вирусының таралуын қоғамдық денсаулық сақтау саласындағы төтенше жағдай деп жариялады. Пандемияның ресми түрде аяқталғанына қарамастан, SARS-CoV-2 инфекцияның жаңа жағдайларын тудыруын жалғастыруда, бұл COVID-19-дың өзектілігі сақталып отырғанын және оның әртүрлі халық топтарына әсерін одан әрі зерттеу қажеттілігін көрсетеді. COVID-19 имунорегуляторлық механизмдердің бұзылуы арқылы имундық-қабыну ревматологиялық ауруларының (ИҚРА) аутоқабыну үдерістерінің «катализаторы» ретінде әрекет етеді. Бұл инфекцияның ауыр ағымына, постинфекциялық өршулердің жоғарылауына және жаңа аутоиммундық феномендердің пайда болуына әкеледі [Насонов Е.Л. және авторластары, 2020]. Мета-анализ нәтижелеріне сәйкес [Wang Q et al., 2021; Conway et al., 2022], ИҚРА-мен ауыратын пациенттерде COVID-19 ауыр түрде өтіп, өлім-жітім қаупі жоғарылайды. Инфекция ағымы қатар жүретін коморбидті фонға, негізгі аурудың белсенділігіне және имундық-супрессиялық терапияға глюкокортикоидтар (ГКС) және/немесе ауру-модифицирлеуші антиревматологиялық препараттар (АМАРП) байланысты өзгеріп отырады [Wang L. et al., 2020; Strangfeld et al., 2021]. COVID-19 нәтижелерінің өңірлік ерекшеліктері – эпидемиологиялық, климаттық және әлеуметтік-демографиялық факторларға тәуелді [Wang F. et al., 2022]. Бұл халықаралық зерттеулердің деректерін Қазақстандағы ИҚРА пациенттеріне тікелей қолдануды қиындатады. Әлемде әлі күнге дейін COVID-19 жұқтырғаннан кейінгі ИҚРА ағымына қатысты шешілмеген мәселелер бар, оның ішінде қабыну процесінің созылмалы түрге ауысу қаупі және постинфекциялық өршулер.

Пандемияның алғашқы айларынан бастап халықаралық ғылыми қауымдастық COVID-19-ға қарсы вакцинопрофилактиканың маңыздылығын атап өтті. Алайда, ИҚРА-мен ауыратын пациенттер көп жағдайда клиникалық зерттеулерге енгізілмеген, бұл олардың вакцинация алуына кедергілер тудырды.

Туа біткен, генетикалық тұрғыдан детерминацияланған және жүре пайда болған аутоиммунитет механизмдерінің бұзылуы созылмалы аутоқабыну дамуына алып келеді. Бұл ИҚРА бар пациенттерде SARS-CoV-2 инфекциясының ағымын зерттеу өзектілігін айқындайды және COVID-19-ның инфекциялық үдерістің ауырлығына, қабынудың хронизациялануына, осы популяциядағы вакцинапрофилактика мүмкіндіктеріне әсерін бағалау, сондай-ақ Қазақстан Республикасындағы ревматологиялық бейіндегі пациенттер үшін оңтайландырылған жекелендірілген терапиялық стратегияларды әзірлеу қажеттілігін негіздейді. Диссертациялық зерттеу осы аспектілерді шешуге бағытталған.

Зерттеудің мақсаты: COVID-19 инфекциясын өткерген ИҚРА бар пациенттер арасында аурудың ағымы мен нәтижелеріне кешенді талдау жүргізу, ауыр өту қауіп факторларын, постковидтік кезеңдегі өршу жиілігі мен болжауыштарын анықтау, сондай-ақ SARS-CoV-2 қарсы вакцинацияның тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау.

Зерттеу міндеттері:

1. ИҚРА-мен ауыратын және COVID-19-ды өткерген пациенттердің коморбидті фонның құрылымын зерттеу.
2. Ревматологиялық пациенттердегі COVID-19-дың клиникалық ағымы мен нәтижелерін жалпы популяциямен салыстыру.
3. COVID-19-дың ауыр ағымына әсер ететін қауіп факторларын анықтау және бағалау.
4. COVID-19-дан кейінгі ИҚРА-ның динамикасын және өршулер жиілігін зерттеу.
5. ИҚРА-мен ауыратын пациенттердегі COVID-19 вакцинациясының жиілігін және қауіпсіздік профилін талдау.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы. Жоспарланған кешенді зерттеу негізінде

Қазақстан Республикасында алғаш рет:

1. ИҚРА-мен ауыратын науқастардағы COVID-19 клиникалық ағымының ерекшеліктері зерттелді;
2. ИҚРА бар пациенттерде жалпы популяциямен салыстырғанда ауруханаға жатқызу, оттегі терапиясы және өкпені жасанды желдету қажеттілігінің жиілігі талданды;
3. Жоғарыда аталған инфекцияның ауыр ағымына ревматологиялық патологиямен байланысты және байланысы жоқ факторлардың әсері зерттелді;
4. COVID-19-дан кейінгі ИҚРА ағымының динамикасы бағаланды;
5. ИҚРА-сы бар пациенттер арасында SARS-CoV-2-ге қарсы вакциналардың тиімділігі мен қауіпсіздігі зерттелді.

Теориялық және практикалық маңыздылығы. Бұл географиялық аймақта алғаш рет COVID-19 клиникалық ерекшеліктері ұсынылып, инфекциядан кейінгі ИҚРА-ның одан әрі дамуы зерттелді. ИҚРА өршуінің қауіп факторларын анықтау негізінде COVID-19-дан кейінгі аурудың өршу ықтималдығын бағалау үшін прогностикалық модель жасалды. COVID-19-дың ауыр ағымының анықталған қауіп факторлары инфекцияның қолайсыз ағымын алдын ала болжауға және алдын алу шараларын дербестендіруге мүмкіндік береді. Зерттеу ИҚРА-мен ауыратын пациенттер арасында вакцинация деңгейінің төмендігін көрсетті. Бұл медициналық ұйымдар мен денсаулық сақтау жүйесінің осы мәселені шешуге және медициналық персонал мен пациенттердің ақпараттандырылуын арттыруға назар аудару қажеттілігін көрсетеді. ИҚРА кезінде COVID-19-ға қарсы вакцинацияның қажеттілігі атап өтілді, бұл өз кезегінде оның клиникалық практикаға неғұрлым белсенді енгізілуіне ықпал етеді.

Зерттеу объектісі: 1. ИҚРА бар, COVID-19 коронавирус инфекциясын бастан өткерген пациенттер; 2. SARS-CoV-2-ге қарсы вакцина алған ИҚРА бар пациенттер.

Зерттеу субъектісі (пәні): 1. ИҚРА бар пациенттердегі COVID-19 инфекциясының клиникалық ағымының ерекшеліктері; 2. аурудың ауыр өтуінің қауіп факторлары; 3. постковидтік кезеңдегі ревматологиялық аурулардың ерекшеліктері; 4. сондай-ақ осы пациенттер тобында SARS-CoV-2-ге қарсы вакциналардың тиімділігі мен қауіпсіздігі.

Зерттеу әдістері. Зерттеу құрылымына клиникалық, зертханалық, аспаптық, аналитикалық және статистикалық әдістер, сондай-ақ сауалнама жүргізу кіреді. Зерттеудің аралас дизайны мыналарды қамтиды:

1. Ретроспективті " жағдай–бақылау" зерттеуі – ИҚРА-мен ауыратын және COVID-19-ды өткерген пациенттердің ($n = 140$) және ИҚРА-сы жоқ бақылау тобының ($n = 140$) деректерін талдау.
2. Ретроспективті-проспективті когорттық зерттеу – COVID-19-дан кейінгі 12 ай ішінде ИҚРА ағымының динамикасы бағалау ($n=100$).
3. Ретроспективті көлденең зерттеу – ИҚРА-мен ауыратын пациенттер арасындағы вакцинация деңгейін, оның жанама әсерлері мен вакцинациядан бас тарту факторларын зерттеу ($n=193$).

Нәтижелердің статистикалық өңдеуі IBM SPSS STATISTICS (version 19) бағдарламалық жасақтамасының көмегімен жүргізілді.

Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер

1. ИҚРА-мен ауыратын пациенттерде COVID-19 ауыр ағымының жоғары қаупі бар. Бұл COVID-19-ға байланысты пневмонияның, ауруханаға жатқызу мен оттегі терапиясының жоғарылауымен көрінеді.
2. ГКС қабылдау (≥ 5 мг преднизолон/тәулік) және қант диабетінің болуы ревматологиялық пациенттердегі COVID-19-дың қолайсыз ағымының маңызды қауіп факторлары болып табылады.
3. Коронавирус инфекциясын өткерген, вирустық пневмониямен асқынған және қосымша патологиясы бар науқастарда постковидтік кезеңде ИҚРА өршу қаупі жоғары, бұл ұзақ мерзімді мониторинг қажет етеді.
4. COVID-19-ға қарсы вакцинацияның тиімділігі мен қауіпсіздігі жоғары болғанымен, ИҚРА бар пациенттер арасында оны қабылдау деңгейі төмен болып қала береді.

Қорытындылар

1. COVID-19 инфекциясын өткерген ИҚРА бар пациенттерде артериялық гипертензия (32,1% пен 20,0%), өкпе аурулары (16% пен 9,3%) және қант диабеті (10,0% пен 6,4%) жиі анықталды. Коморбидтілік индексінің орташа мәні ИҚРА бар топта 6 баллды құрады, бұл ИҚРА-сы жоқ пациенттермен салыстырғанда (4 балл) жоғары.
2. COVID-19 ауруының басында ИҚРА бар пациенттерде бұлшықет-буын (45,7%-ға дейін), тыныс алу және интоксикациялық синдромдардың (43,6%-ға дейін) жиілігі жоғары болды. Негізгі белгілерге артралгия (45,7% пен 26,4%, $p=0,001$), енгігу (38,6% пен 22,9%, $p=0,004$) және ашушаңдық/депрессия симптомдары (27,1% пен 8,6%, $p<0,001$) жатты. КТ-пневмония ИҚРА бар пациенттерде жиірек анықталды (41,4% пен 25,7%; $p<0,005$). SARS-CoV-2 инфекциясының орташа ауыр, ауыр және аса ауыр ағымы да жиірек байқалды (15,7% пен 8,5%; $p=0,043$).

3. COVID-19 кезінде ИҚРА бар пациенттерде ауруханаға жатқызу қаупі статистикалық тұрғыдан жоғары болды (25,7% пен 7,8%; ШС = 4,1; 95% CI: 2,0–8,4). Жасы ұлғайған сайын ($p=0,007$), сондай-ақ ГКС ≥ 5 мг/тәу дозада қабылдағанда ($p<0,001$) және ұзақ мерзімді ГКС-терапия кезінде ($p<0,001$) ауруханаға жатқызу қаупі артты. Генно-инженерлік биологиялық препараттарды қолдану ауруханаға жатқызу жиілігінің төмендігімен байланыстырылды ($p=0,011$).
4. COVID-19 және ИҚРА бар пациенттер оттегі терапиясына жиі мұқтаж болды (16,4% пен 3,5%; $p=0,001$). ИҚРА бар науқастарда ИВЛ қажеттілігі (3,5% пен 1,4%) және асқыну жиілігі (17,9% пен 10,0%) жоғары болғанымен, бұл айырмашылықтар статистикалық тұрғыда маңызды емес болды ($p=0,447$ және $p=0,085$ сәйкесінше).
5. Көпфакторлы логистикалық регрессия нәтижелері бойынша COVID-19 инфекциясының ауыр ағымының негізгі қауіп факторлары ретінде қант диабеті және преднизолонға қайта есептегенде ≥ 5 мг/тәуліктік дозада ГКС қабылдау анықталды.
6. ИҚРА белсенділігінің жоғары деңгейі бар пациенттердің ең көп саны 3-ші айда тіркелді — 51,0%. Аурудың өршуі жиі РА кезінде байқалды. COVID-19-дан кейінгі бір жыл ішінде ИҚРА-ның екі немесе одан да көп рет өршуінің қауіп факторлары ретінде COVID-19-мен байланысты пневмония ($p=0,011$) және коморбидті жағдайлардың болуы ($p=0,024$) анықталды.
7. SARS-CoV-2-ге қарсы вакцинация ИҚРА бар пациенттерде жоғары тиімділікті көрсетті (80,6%): барлық кейінгі жұқтыру жағдайлары жеңіл түрде өтіп, сауығумен аяқталды.
8. SARS-CoV-2-ге қарсы вакцинацияның қауіпсіздік профилі жоғары деңгейде болды: вакцинациядан кейінгі жағымсыз құбылыстардың жиілігі 66,7%-ды құрады, олардың ішінде 65,1% жеңіл түрде өтті. Медициналық көмекті қажет еткен жалғыз жағдай — гипертониялық криз (1,6%) болды. Пациенттердің 24,2%-ы ИҚРА өршуін субъективті түрде сезінгенімен, объективті расталған өршу тіркелген жоқ.

Зерттеу нәтижелері. ИҚРА бар пациенттерде COVID-19 ауыр түрде өтіп, жиі ауруханаға жатқызуды талап етеді. Аурудың ауыр өту қаупінің негізгі факторлары анықталды. Инфекциядан кейін ИҚРА-ның белсенділігі жоғарылау үрдісі байқалды. ИҚРА бар науқастарда COVID-19-дан кейінгі кезеңде аурудың қайталану ықтималдығын бағалауға арналған болжамдық модель әзірленді. Вакцинацияның тиімділігі мен қауіпсіздігі дәлелденгеніне қарамастан, оны қамту деңгейі бұл науқастар арасында әлі де төмен болып отыр.

Практикалық ұсыныстар

1. COVID-19-бен ауыратын және ≥ 5 мг/тәуліктік дозада ГКС терапиясын қабылдайтын, сондай-ақ қатар жүретін қант диабеті бар ревматологиялық пациенттер ауыр инфекция қаупі жоғары тәуекел тобына жатады. Бұл пациенттер уақытылы ауруханаға жатқызу және динамикалық бақылауды қажет етеді.
2. COVID-19 жұқтырған пациенттер, әсіресе қатар жүретін коморбидтік фоны және коронавирустық инфекция кезінде өкпе зақымдануы барлар, тек 12 апта ғана емес, сондай-ақ айтарлықтай ұзақ мерзімге – COVID-19-дан кейін кемінде 12 айға дейін мұқият клиникалық, зертханалық, аспаптық бақылау мен емдеу мониторингін қажет етеді.

3. COVID-19 инфекциясының жоғары қаупі бар кезеңдерде ГКС қолдануды клиникалық жағдайға байланысты мүмкіндігінше азайту ұсынылады.
4. ИҚРА-мен ауыратын пациенттерге COVID-19-ға қарсы вакцинация ұсынылады, өйткені оның қауіпсіздік профілі жоғары, инфекция қаупін төмендетеді және аурудың ауыр ағымының алдын алады.
5. Ревматологиялық пациенттер арасында вакцинация деңгейін арттыру үшін жергілікті клиникалық хаттамалар әзірлеу және оларды практикаға енгізу қажет.

Автордың жеке үлесі. Диссертант ғылыми жұмысты жоспарлаудан бастап, клиникалық материалдарды жинау, отандық және шетелдік әдебиеттерді талдау, зерттеу нәтижелерін жүйелеу, өңдеу және интерпретациялау, сондай-ақ мақалалар мен диссертацияны жазу және рәсімдеу бойынша барлық жұмыстарды өз бетінше орындады.

Диссертация нәтижелерін апробациялау. Диссертация материалдары мынадай ғылыми-практикалық конференцияларда ұсынылды: V Қазақстан ревматологтарының конгресі «Ревматология бүгін: трендтер және клиникалық практика» (Алматы, 29-30 қыркүйек 2022 ж.); IX Қазақстан ревматологтарының қысқы мектебі және «Қазақстан ревматологиясы: жетістіктер мен перспективалар. Ұрпақтар сабақтастығы» атты ғылыми-практикалық конференция (Алматы, 2-3 желтоқсан 2022 ж.); Қазақстан терапевтерінің конгресі «Дәрілік терапияның сапасы мен қауіпсіздігі: жаһандық трендтер мен стандарттар» (Астана, 16-17 қараша 2023 ж.); «Astana Medical Forum 2024» «Болашақ медицинасы – ғылым, білім және практиканың интеграциясы» халықаралық конференциясы (Астана, 14-15 қазан 2024 ж.); «2024 жылы ревматологиядағы прогресс» халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Мәскеу, 5 желтоқсан 2024 ж.). Диссертант ағылшын тіліндегі жас ғалымдар байқауларына қатысты: «XXI ғасыр академиясы. 1. Медициналық білім, ғылым және практиканың авангарды» халықаралық саммиті (Астана, 6-8 қыркүйек 2023 ж.). 2. APLAR 2024 және Қазақстан ревматологтарының 7-ші конгресі аясындағы Mid-term Symposium (Алматы, 26-27 сәуір 2024 ж.).

Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар. Зерттеу нәтижелері бойынша 8 ғылыми жұмыс жарияланған, оның ішінде: 4 мақала JCR-дің (Journal Citation Reports) Web of Science Core Collection және Scopus базасында индекстелген рецензияланған халықаралық журналдарда; 2 мақала ҚР Білім және ғылым министрлігінің ұсынылған журналдарында; 1 тезис халықаралық конференциялар жинағында; 4 енгізу актісі және 2 авторлық куәлік алынған.

Диссертация құрылымы мен көлемі. Диссертация 172 беттен тұрады. Оның құрамына кіріспе, 3 бөлім (әдебиетке шолу, материалдар мен әдістер, зерттеу нәтижелері), ұсыныстар, әдебиеттер тізімі (365 дереккөз) және 4 қосымша кіреді. 17 сурет және 26 кесте ұсынылған.