

## «Астана медицина университеті» КЕАҚ

### Диссертациялық еңбектің Жаманқұлов Әділ Әбусалімұлының «Қайталанатын респираторлық инфекциялары бар балалардың иммундық оңалту тиімділігін арттыру» тақырыбына 8D10102 – «Медицина» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алуға ұсынылған АННОТАЦИЯСЫ

#### Өзектілігі.

Тыныс алу жолдарының ауруларының жиілігі әртүрлі жастағы балалардың арасында жетекші орындардың бірін алады. Жыл сайын бүкіл әлемде дамып келе жатқан елдерде респираторлық инфекциялардан, атап айтқанда пневмониядан 150 миллионға жуық жағдай тіркеледі, оның ішінде 5 жасқа дейінгі балалар арасында 920 000 мың өлім (Perin J., 2022). Балалардағы қайталанатын респираторлық инфекциялар (ҚРИ) ауруханаға жатқызудың және педиатрларға жиі жүгінудің ең көп таралған себептерінің бірі болып табылады (Toivonen L., 2016).

Балалардағы респираторлық инфекция жиілігі жылына алты рет, немесе төменгі тыныс жолдарының респираторлық инфекциясының екі немесе одан да көп эпизодтары, сондай-ақ жиілігі төрт және одан да көп – отит, тонзиллофарингит бронхит жыл ішінде үш эпизодтан көп болса – ҚРИ деп атауға болады (Woicka-Kolejwa K., 2016, De Benedictis F. M., 2018, Venekamp R. P., 2018). ҚРИ елеулі диагностикалық тәсілді және себептерді анықтауды талап етеді, өйткені бүкіл әлемде антибактериялдық препараттарды негізсіз тағайындау проблемасы бар. Мысалы, Америка Штаттарында жыл сайын амбулаториялық жағдайда тыныс алу жүйесінің ауруларын емдеуге арналған антибактериялдық препараттарға 10 миллионға жуық рецепт тағайындалады, бұл сайып келгенде тиімсіз, өйткені тыныс алу аурулары көбінесе вирустық болып табылады (Hersh A. L., 2011). Антибактериялдық препараттарды ұтымсыз қолдану жағымсыз жанама әсерлерге, микроорганизмдердің төзімділігіне, сондай-ақ экономикалық шығындарға әкеледі (Cohen A. L., 2008, Piovani D., 2013).

Ғылыми зерттеулердің соңғы мәліметтеріне сәйкес, ҚРИ-дің негізгі қауіп факторлары: мектепке дейінгі мекемелерге тым ерте бару, ерте әлеуметтену, отбасы мүшелерінің көп болуы, қоршаған ортаның ластануы, отбасында және жүктілік кезінде темекі шегу, анемия, баланың атопиялық аурулары, D витаминінің жетіспеушілігі, емшек емізуді ерте тоқтату және әлеуметтік-экономикалық жағдайдың нашарлығы және т. б. (Икрамова С.Х., 2018, Bloomberg G. R., 2011, Schaad U. B., 2015).

Көптеген қоздырғыштармен үнемі байланыста болу тыныс жолдарының инфекцияларының қайталануын тудырады, иммундық жүйенің қалпына келіп үлгермейды. Жаңадан ҚРИ патологиялық тізбегі иммундық жүйенің жауап функциясының, ағзаның қарсыласуының, адаптивті және иммунобиологиялық қорғаныс кедергілерінің төмендеуіне және созылмалы

инфекция ошақтарының пайда болуына әкеледі. Кейіннен бұл ҚРИ бар балалардың әртүрлі жұқпалы ауруларға көбірек бейім болуына әкеледі (Bossuyt X., 2007).

2019 жылдың желтоқсан айының соңында Хубей провинциясының (Қытай) Ухань қаласында белгісіз шыққан пневмонияның 41 жағдайы тіркелді. 2020 жылдың 10 қаңтарында зерттеу барысында коронавирустық инфекцияның жаңа түрі анықталды, ол Қытайдың барлық бөліктеріне және одан тыс жерлерге тез таралды (Lu H., 2020). 2020 жылдың ақпан айында вирустың таксономиясы жөніндегі Халықаралық комитеттің зерттеу тобы бұл патогенді SARS-CoV-2 сияқты жедел ауыр респираторлық синдромға әкелетін коронавирустық инфекцияның жаңа түрі ретінде анықтады. Коронавирустық инфекцияның бұл түрі 2019 жылы тіркелгендіктен, Дүниежүзілік Денсаулық сақтау ұйымы коронавирустық инфекция-2019 (COVID-19) атауын берді (Gorbalenya A. E., 2020). 2020 жылдың 11 наурызында ДДҰ пандемия жариялады, өйткені COVID -19 тез таралуы кең көлемде болды (Cucinotta D., 2015). Қазақстан Республикасында COVID-19 ауруының басталуы 2020 жылғы 13 наурызда тіркелді. 2020 жылғы 22 наурызда үкімет қатаң карантиндік шаралар қабылдады және Қазақстанның ірі қалалары жабылды (Zhalmagambetov B., 2020).

Балалар арасында COVID-19 инфекциясының алғашқы жағдайлары Қытайдың Шэньчжэнь қаласында 2020 жылдың қаңтарында сипатталған (Chan J. F. W., 2020). Көптеген ғылыми жарияланымдардың мәліметтері балаларда SARS-CoV-2 инфекциясының ағымы ересектерге қарағанда аз ауыр болғанын көрсетті. Қызба және жөтел балаларда жиі кездесетін клиникалық белгілер болды (She J., 2020). Ересек пациенттерге келетін болсақ, ең көп таралған клиникалық белгілер қызба (98,6%), шаршау (69,6%), құрғақ жөтел (59,4%) және ентігу (31%) болды (Ванг Д., 2020).

Лимфопения – иммундық дисфункцияны көрсететін COVID-19 болжамды маркері (Huang W., 2020). Қытайда ауруханаға жатқызылған науқастарда лимфоциттердің төмендеуі жағдайлардың 83,2% құрады, ал басқа зерттеулерде Уханьда пациенттердің 85% - ында лимфопения байқалды (Ван Д., 2020, Гуан в. Дж., 2020). Коронавирустық инфекцияның асимптоматикалық ағымынан кейін пациенттерде лимфоциттер санының төмендеуі байқалды, ал кейбір жағдайларда лимфоциттердің қызметі толық клиникалық жақсарғаннан кейін де төмен болды (Янг х., 2020). Америка Штаттарында ауыр жағдайдағы науқастарда лимфоциттердің критикалық төмендеуі анықталды (Arentz M., 2020). Тан L. және басқалар, лимфоциттердің болжамды моделін ұсынды, онда лимфоциттердің саны симптомдардың басталуынан 20%-дан аз (10-12-ші күн) және 5%-дан аз (17-19-шы күн) пациенттерде COVID - 19 (Тан L., 2020) нашар болжамдары болды.

Осылайша, коронавирустық инфекциядан кейін пациенттердің көпшілігі аурудың ауырлығына қарамастан иммундық оңалтуды қажет етеді. Covid-19 індеті ) ҚРИ-ге және олардың алдын алуға көп көңіл бөлді. Демек, иммундық реакцияны модуляциялай және арттыра алатын кез-келген алдын-

алу тәсілі маңызды болжамдық мәнге ие болады. Осы проблеманың өзектілігін және қазіргі уақытта коронавирустық инфекцияның барысын ескере отырып, бүгінгі күні әзірленген иммундық оңалту әдістері балалардың иммундық реакциясының жеке ерекшеліктерін ескермейді. Сондықтан ҚРИ бар балаларды иммундық оңалтудың тиімді әдістерін әзірлеу қажет, өйткені балалардың бұл тобы әртүрлі жұқпалы ауруларға, оның ішінде коронавирустық инфекцияға көбірек бейім.

#### **Зерттеу мақсаты.**

Негізгі жетекші фенотиптердің бөлінуі және олардың коронавирустық кезеңге дейінгі және кейінгі ағымдары негізінде қайталанатын респираторлық инфекциясы бар балаларды иммундық оңалтудың тиімділігін арттыру.

#### **Зерттеу нысаны.**

Ғылыми жұмыста коронавирустық инфекцияның басталуына дейін және кезеңінде қайталанатын респираторлық инфекциясы бар пациенттер тобы, сондай-ақ коронавирустық инфекцияны жұқтырған сау (кейде ауыратын) балалар тобы зерттелді.

#### **Зерттеу пәні.**

Қайталанатын респираторлық инфекциялар ағымының клиникалық және иммунологиялық ерекшеліктерін зерттеу негізінде балалардағы иммундық оңалтуды арттыру әдісінің тиімділігін бағалау.

#### **Зерттеу міндеттері:**

1. Коронавирустық инфекция пандемиясы басталғанға дейінгі кезеңде балалардағы қайталанатын респираторлық инфекциялардың қалыптасуы мен ағымының клиникалық-анамнестикалық ерекшеліктерін зерттеу;
2. Қайталанатын респираторлық инфекциясы бар балалардағы және сау (кейде ауыратын) балалардағы коронавирустық инфекцияның ерекшеліктерін салыстыру;
3. Қайталанатын респираторлық инфекциясы бар, коронавирустық инфекциямен ауырмаған және ауырған балалардағы иммундық фенотиптердің таралуын зерттеу;
4. Қайталанатын респираторлық инфекциясы бар, коронавирустық инфекциямен ауырмаған және ауырған балалардағы иммундық оңалтудың тиімділігін бағалау.

#### **Зерттеу әдістері:**

1. Жалпы клиникалық зерттеу;
2. Ауру тарихын талдау;
3. Зертханалық зерттеу;
4. Статистикалық талдау әдістері;
5. Пациенттер мен олардың ата-аналарына сауалнама жүргізу.

#### **Зерттеу нәтижелерінің ғылыми жаңалығы:**

1. Алғаш рет қайталанатын респираторлық инфекциясы бар балалардағы клиникалық-иммунологиялық фенотиптерді коронавирусқа дейін және коронавирустан кейін кезеңдерінде салыстыру жүргізілді;

2. Коронавирустық инфекциямен ауырған қайталанатын респираторлық инфекциясы бар балалардағы клиникалық-зертханалық өзгерістер алғаш рет зерттелді;
3. Алғаш рет қайталанатын респираторлық инфекциясы бар балаларда және сау (кейде ауыратын) балаларда коронавирустық инфекцияның ағымын салыстыру жүргізілді;
4. Алғаш рет қайталанатын респираторлық инфекциясы бар балаларда және коронавирустық инфекцияны жұқтырған сау (кейде ауыратын) балаларда иммундық оңалту әдістерінің тиімділігіне бағалау жүргізілді.

#### **Практикалық маңыздылығы:**

1. Этиологиялық факторларды талдау және белгіленген клиникалық-диагностикалық критерийлер медициналық көмек көрсетудің барлық кезеңдерінде қайталанатын респираторлық инфекциясы бар балалардағы жетекші фенотипті уақтылы анықтауға мүмкіндік береді;
2. Жетекші клиникалық-иммунологиялық фенотипке байланысты оларды одан әрі иммундық оңалтумен қайталанатын респираторлық инфекциялары бар балалардың қауіп-қатер топтарын анықтау диагностикасының болжамдық алгоритмі әзірленді және практикаға енгізілді;
3. Иммундық оңалтудың әзірленген схемасы қайталанатын респираторлық инфекциясы бар пациенттерді, оның ішінде коронавирустық инфекциядан кейін жүргізу тиімділігін арттыруға мүмкіндік берді;
4. Ғылыми-зерттеу жұмысының нәтижелері балалар аурулары кафедрасының педагогикалық процесіне аллергология, гематология және эндокринология курстарымен студенттерге ситуациялық тапсырмалар мен практикалық сабақтар жасауға арналған материалдар түрінде енгізілді.

#### **Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер:**

1. Бөлінген клиникалық-иммунологиялық фенотиптер қайталанатын респираторлық инфекциялары бар балаларды тиісті фенотиптер (анемиялық, Д-тапшылық және атопиялық) бойынша бөлуге мүмкіндік береді, бұл оңалту бағдарламаларын қолдануда жеке тәсілді талап етеді;
2. Иммундық оңалту әдістерінің тиімділігін арттыру үшін қайталанатын респираторлық инфекциялардың жетекші фенотипін түзету қажет (анемиялық, Д-жетіспеушілік, атопиялық);
3. Алынған зерттеулердің нәтижелері аралас терапияны қолдану жедел респираторлық инфекциялардың жиілігін төмендетеді, бактерияға қарсы препараттарды қолдануды азайтады, қайталанатын респираторлық инфекциясы бар балалар тобындағы иммундық мәртебенің иммунологиялық көрсеткіштеріне оң әсер етеді деп айтуға мүмкіндік береді;
4. IMOS (зерттеуші дәрігер тарапынан) және IMPSS (балалардың ата-аналары/қамқоршылары тарапынан) шәкіліне сәйкес OM-85 препараттары мен D3 витаминінің қауіпсіздік бейіні және жақсы төзімділігі осы комбинацияны қайталанатын респираторлық инфекциялардың алдын алу үшін, сондай-ақ балаларды коронавирустық инфекциядан кейін иммундық оңалту үшін ұсынуға мүмкіндік береді.

#### **Қорытынды:**

1. ҚРИ бар балалар топтарының қалыптасуының негізгі ерекшеліктерін экзогендік және эндогендік қауіп факторларына бөлуге болады. Балалардағы ҚРИ клиникалық ағымы неғұрлым ұзақ қызба және катаральды кезеңдермен, бактериялық асқынулардың жиі қалыптасуымен және тоқтату үшін бактерияға қарсы препараттарды тағайындау қажеттілігімен сипатталады ( $p < 0,001$ ). Коронавирустық инфекциядан өткен балаларда бұл заңдылықтар тереңдейді.

2. ҚРИ бар балаларда коронавирустық инфекцияның анағұрлым ауыр ағымы байқалды, бұл ауруханаға жатқызудың жиі қажеттілігі, ауруханада болу ұзақтығы болды. Коронавирустық инфекцияға шалдыққаннан кейінгі кезеңде ҚРИ бар балаларда жиі постковидтік синдром (51,6%), сондай-ақ ауық-ауық ауыратын балалармен салыстырғанда ( $p < 0,05$ ) қайталама иммун тапшылығы жағдайын куәландыратын зертханалық өзгерістер қалыптасты.

3. COVID-19 ауырмаған және ауырып жазылған балаларда ҚРИ негізгі фенотиптерінің кездесу жиілігі бірдей байқалды ( $p = 0,317$ ). Бірақ атопиялық фенотипі бар балаларда постковидтік кезеңде тері көріністері (32,8%) және сауыққаннан кейін ұзақ қалдық жөтел (34,7%) клиникалық түрде жиі кездесетінін атап өткен жөн.

4. Жетекші клиникалық-иммунологиялық фенотиптерді (анемиялық, атопиялық және D-тапшылық) жою, сондай-ақ OM-85+D3 комбинациясын қолдану жіті респираторлық инфекциялардың жиілігін 2,4 және 2,24 есе ( $p < 0,001$ ), катаральді және қызбалы кезеңдердің ұзақтығын ( $p < 0,001$ ) төмендететіні, ЖДП (ВДП) ауруларының жиілігін азайтатыны анықталды ( $p = 0,001$ ) және НДП ( $p < 0,001$ ), Бактерияға қарсы препараттарды қолдануды 2 еседен астам қысқартады ( $p < 0,001$ ), лимфоциттер санын, сарысулық иммуноглобулиндер концентрациясын арттырады А, М, G ( $p < 0,001$ ), сондай-ақ формадан кейінгі кезеңде қалпына келтіруге және клиникалық жақсартуға ықпал етеді.

#### **Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар:**

Диссертация тақырыбы бойынша 16 ғылыми жұмыс, оның ішінде - ҚР білім және ғылым саласындағы қадағалау және аттестаттау комитеті ұсынған Қазақстанның мерзімді басылымдарында 6 мақала; Scopus ақпараттық базасында индекстелген басылымдарда 2 мақала: Russian Open Medical Journal, World Journal of Experimental Medicine; 8 халықаралық ғылыми зерттеулер материалдарында мақалалар жарияланды.- практикалық конференциялар (Қазақстан, Қырғызстан, Өзбекстан, Ресей, Қытай, Эстония). № 8 қалалық емханада, «Үміт» аллергологиялық орталығында, «Отбасы» медициналық орталығында практикалық денсаулық сақтауға енгізудің 3 актісі бар және 1 авторлық куәлік бар (18.10.2021 №20946).

#### **Зерттеу жүргізуге автордың қосқан үлесі:**

Зерттеу барысында автор диссертациялық жұмыстың тақырыбын анықтауға, оның әдіснамалық құрылымын қалыптастыруға, мақсаттары мен міндеттерін тұжырымдауға, зерттеу материалдарын жинауға қатысты, өз бетінше статистикалық талдау және алынған нәтижелерді жалпылау жүргізді, пациенттердің деректерін клиникалық-зертханалық түсіндіруді, пациенттерді

құрастыру және сауалнама жүргізуді, диссертация тақырыбы бойынша әдеби деректерді талдауды жүзеге асырды. Автор зерттеу нәтижелерін ҚР білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдарда, халықаралық ғылыми-практикалық конференцияларда және шетелдік басылымдарда дайындап, жариялады.

#### **Диссертация материалдарын апробациялау**

Диссертациялық жұмыстың негізгі ережелері:

- «European Scientific Conference» XXII халықаралық ғылыми-практикалық конференция (Пенза, Ресей – 7 қазан 2020ж.);
- «Ғылым және денсаулық» халықаралық қатысумен жас ғалымдардың республикалық ғылыми – практикалық конференциясы (Семей қ., Қазақстан-20 қараша, 2020ж.). «Ғылым және денсаулық сақтау» ғылыми-практикалық журналы №6 (1);
- «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration» халықаралық ғылыми-практикалық конференция (Бейжинг, Қытай – 8 желтоқсан 2020ж.);
- Халықаралық ғылыми конференция Ғылым күндері-2021 «COVID – 19: алдын алу, диагностика және емдеу» (Қырғызстан, Бішкек-14 сәуір, 2021ж.). Журнал хабаршысы Ахунбаев атындағы ҚММА;
- Медицина студенттері мен жас ғалымдардың 75-ші Халықаралық ғылыми – практикалық конференциясы (Самарқанд, Өзбекстан-18 мамыр 2021 ж.). № 2 гепато-гастроэнтерологиялық зерттеулер журналы (1);
- «Қазіргі педиатрия. Жетістіктер мен перспективалар. Демографиялық қауіпсіздік мәселелерін шешудегі заманауи перинаталдық Медициналық технологиялар» (Семей, Қазақстан – 21 мамыр 2021ж.). «Ғылым және денсаулық сақтау» ғылыми-практикалық журналы, тезистер жинағы;
- IV International Scientific and Practical Conference Science, Education, Innovation: Topical Issues and Modern Aspects (Таллин, Эстония-4-5 қазан, 2021ж.);
- «Клиникалық иммунологияның өзекті мәселелері» Қазақстан Республикасы иммунологтарының III съезінде (Нұр-сұлтан, Қазақстан – 8-9 қазан, 2021ж.);
- ТМД елдерінің ғылыми-білім беру мекемелері арасында «Үздік жас ғалымдар-2021» IV халықаралық жобасы. IV Халықаралық кітап басылымы (V Том) (Нұр-сұлтан, Қазақстан – 2021ж.).

#### **Жұмыстың құрылымы мен көлемі:**

Диссертациялық жұмыс басылған мәтіннің 126 бетінде баяндалған және келесі бөлімдерден тұрады: кіріспе, әдебиетке шолу, зерттеу материалдары мен әдістерін сипаттайтын бөлімдер, жеке зерттеулердің 2 тарауы, қорытынды, қорытынды, практикалық ұсыныстар, Пайдаланылған әдебиеттер мен қосымшалар тізімі. Мәтін 22 кестемен, 33 суретпен суреттелген. Пайдаланылған әдебиеттер тізімі 288 дереккөзден тұрады.