«8D10102 – Медицина» білім беру бағдарламасы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін дайындалған диссертациялық жұмыстың

АННОТАЦИЯСЫ

Хайдаровой Юлдуз Мадихановна

Тақырыбы:

«Бруцеллез бойынша эндемиялық аймақ жағдайында ерте серонегативті спондилоартриттің дифференциалды диагностикасы»

Зерттеу тақырыбының өзектілігі

Спондилоартриттер (СпА) – ортақ генетикалық, иммунологиялық және клиникалық белгілермен біріктірілетін, негізінен аксиальді қаңқаның (сегізкөз-мықын буындары, омыртқа), энтезистердің, шеткері буындардың зақымдануымен, сондай-ақ буыннан тыс көріністермен (көз, тері, ішек) сипатталатын тірек-қимыл аппаратының (ТҚА) созылмалы қабынбалы ауруларының гетерогенді тобы [1]. Аталған аурулар денсаулық сақтау жүйесіне айтарлықтай жүктеме түсіріп, негізінен еңбекке қабілетті жастағы пациенттердің өмір сүру сапасының төмендеуіне алып келеді [2]. СпА бүкіл әлемде кең таралған және көбіне ерте жаста, әсіресе өмірдің үшінші онжылдығында басталады [3]. Диагностикалық тәсілдердің жетілдірілуіне қарамастан, ауруды кеш анықтау мәселесі әлі де өзекті болып отыр. Әртүрлі зерттеулердің мәліметтері бойынша, диагноз қоюдың орташа кешігу мерзімі 6 жылдан 10 жылға дейін созылады, ал кейбір жағдайларда 13 жылға дейін жетеді [4,5].

Соңғы жылдары ASAS жіктеу критерийлерінің (2009, 2011) енгізілуі СпА-ның ерте түрлерін анықтауды жақсартуға мүмкіндік берді. Алайда бұл критерийлердің бірқатар шектеулері бар, соның ішінде спецификалығының жеткіліксіздігі, МРТ-ның қолжетімділігіне тәуелділігі және нәтижелерді интерпретациялаудың вариабельділігі [6–8]. Сонымен қатар, ASAS критерийлері ТҚА зақымдануымен жүретін инфекциялық аурулар кең таралған эндемиялық аймақтардың ерекшеліктерін толық ескермейді [9].

Бруцеллез бойынша эндемиялық аймақ болып табылатын Қазақстан Республикасында [10] СпА мен созылмалы бруцеллез (СБР) арасындағы дифференциалды диагностика мәселесі ерекше өзекті болып табылады. Созылмалы бруцеллез – клиникалық көріністері полиморфты жүйелік инфекциялық ауру, оның негізгі көріністерінің бірі ТҚА-ның зақымдануы болып табылады [11]. СБР-дың клиникалық көріністеріне артрит, сакроилиит, энтезиттер және арқадағы ауырсыну жатады, олар СпА-ға ұқсап, диагностикалық қателіктерге әкелуі мүмкін [12,13]. Сонымен қатар, эндемиялық аймақтарда бұл аурулардың клиникалық көріністері жиі ұқсас болып, олардың дифференциалды диагностикасын едәуір қиындатады [14].

Осылайша, клиникалық көріністердің ұқсастығы, диагностикалық мүмкіндіктердің шектеулілігі және эндемиялық аймақтарда бруцеллездің жоғары таралуы СпА мен ТҚА зақымдануымен жүретін СБР-дың дифференциалды диагностикасына жаңа тәсілдерді әзірлеу қажеттілігін негіздейді.

Зерттеудің мақсаты

Жоғарыда келтірілген деректерді ескере отырып, осы диссертациялық жұмыстың мақсаты - бруцеллез бойынша эндемиялық жағдайларда клиникалық, зертханалық және аспаптық белгілерді салыстырмалы талдау негізінде ТҚА-ның зақымдануымен жүретін ерте СпА пен созылмалы бруцеллездің дифференциалды диагностикасының алгоритмін әзірлеу.

Зерттеудің міндеттері

1. Серонегативті СпА және ТҚА зақымдануымен жүретін СБР бар пациенттер топтарының клиникалық, зертханалық және аспаптық сипаттамаларын бағалау және салыстырмалы талдау негізінде ортақ және негізгі ажыратушы белгілерді анықтау.
2. СпА және ТҚА зақымдануымен жүретін СБР диагностикасында қолданылатын қолданыстағы критерийлердің өзара қолданылуын зерттеу.
3. СпА мен ASAS жіктеу критерийлеріне сәйкес келетін СБР фенотипі арасында дифференциалды диагностика жүргізуге мүмкіндік беретін предикторларды анықтау.
4. Бруцеллез бойынша эндемиялық жағдайда СпА-ны ерте диагностикалауға арналған дифференциалды-диагностикалық шкала мен алгоритмді әзірлеу және валидациялау.

5. Бруцеллез бойынша эндемиялық жағдайда СпА диагностикасы мәселесі бойынша медицина қызметкерлерінің хабардарлығын талдау.

Зерттеу нысаны

Зерттеуге екі негізгі клиникалық топ және модельді апробациялау тобы енгізілді:

- **СпА** диагнозы нақты расталған пациенттер тобы – 150 адам;
- ТҚА зақымдануымен жүретін **СБР** диагнозы нақты расталған пациенттер тобы – 189 адам;
- модельді апробациялау тобы: нақты расталған **СпА** диагнозы бар 30 пациент және ТҚА зақымдануымен жүретін **СБР** диагнозы бар 32 пациент.

Қосымша түрде ТҚА аурулары бар пациенттерді диагностикалауға және жүргізуге қатысатын әртүрлі мамандықтағы 128 дәрігер арасында (2021 жылы бастапқы сауалнама) және 135 дәрігер арасында (2026 жылғы тамызда СпА мен СБР-дың дифференциалды диагностикасының алгоритмі мен шкаласы енгізілгеннен кейін қайталама сауалнама) социологиялық зерттеу (сауалнама) жүргізілді.

Зерттеу пәні. СпА және ТҚА зақымдануымен жүретін СБР-дың демографиялық, клиникалық, зертханалық-аспаптық және эпидемиологиялық белгілері.

Зерттеу дизайны. Жұмыс ретроспективті-проспективті деректер жинаумен жүргізілген көлденең (кросс-секциялық) салыстырмалы аналитикалық зерттеу ретінде орындалды және 4 кезеңнен тұрды.

Бірінші кезеңде СпА бар пациенттердің ерте клиникалық, зертханалық және аспаптық сипаттамаларына ретроспективті (n=113) және проспективті (n=37) талдау жүргізілді.

Екінші кезеңде ревматологқа кеңес алуға жүгінген ТҚА зақымдануымен жүретін СБР бар пациенттердің (n=189) клиникалық, зертханалық және аспаптық сипаттамаларына проспективті зерттеу жүргізілді.

Үшінші кезеңде алынған деректерге салыстырмалы талдау жүргізілді, диагностикалық маңызы бар белгілер анықталды және статистикалық дифференциалды-диагностикалық модель құрылды, кейіннен бруцеллез бойынша эндемиялық жағдайда СпА-ны ерте анықтауға арналған диагностикалық шкала мен алгоритм әзірленді.

Төртінші кезеңде ерте СпА (n=30) және ТҚА зақымдануымен жүретін СБР (n=32) бар пациенттерден проспективті түрде жинақталған топта әзірленген диагностикалық шкаланың сыртқы валидациясы жүргізілді және дәрігерлердің практикалық қолдануына арналған онлайн-калькулятор құрылды.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы

1. Алғаш рет бруцеллездің жоғары эндемиялық жағдайларында ASAS жіктеу критерийлері мен бруцеллездің стандартты жағдай анықтамасын қолданудың диагностикалық шектеулері бар екені, олардың СпА мен ТҚА зақымдануымен жүретін СБР-ды қате верификациялау қаупінің жоғары болуымен байланысты екені анықталды.
2. Алғаш рет бруцеллез бойынша эндемиялық жағдайда СпА мен ТҚА зақымдануымен жүретін СБР-дың клиникалық, зертханалық және аспаптық көріністеріне салыстырмалы талдау жүргізіліп, ауруларды ерте кезеңдерде ажыратуға мүмкіндік беретін статистикалық тұрғыдан маңызды дифференциалды-диагностикалық белгілер анықталды.
3. Алғаш рет дифференциалды-диагностикалық шкала әзірленіп, валидацияланды және клиникалық-зертханалық диагностикалық критерийлер негізінде бруцеллез бойынша эндемиялық жағдайда СпА-ны ерте дифференциалды диагностикалау алгоритмі әзірленді.
4. Социологиялық зерттеу негізінде алғаш рет дәрігерлердің СпА мен ТҚА зақымдануымен жүретін СБР-дың дифференциалды диагностикасы мәселесі бойынша хабардарлығының төмен екенін көрсететін деректер алынды, бұл бруцеллез бойынша эндемиялық аймақтардың денсаулық сақтау тәжірибесіне әзірленген дифференциалды-диагностикалық шкала мен алгоритмді енгізудің орындылығын негіздейді.

Диссертациялық зерттеудің әдіснамасы

Диссертациялық зерттеудің әдіснамасы бірін-бірі толықтыратын клиникалық, аналитикалық, зертханалық, аспаптық, социологиялық және статистикалық әдістер кешенін қолдануға

негізделді. Жұмыста қағаз түріндегі мұрағаттық ауру тарихтарына және DAMUMED дерекқорының электрондық медициналық карталарына ретроспективті талдау, пациенттерді клиникалық тексеру, қабыну белсенділігін бағалауды, бруцеллездің серологиялық диагностикасын және HLA-B27 анықтауды қоса алғанда, зертханалық диагностика әдістері, аспаптық зерттеу әдістері (рентгенография және МРТ), дәрігерлер арасында сауалнама жүргізу, сондай-ақ бір факторлы және көп факторлы талдау, диагностикалық сипаттамаларды бағалау, ROC-талдау және диагностикалық модель құруды қоса алғанда, статистикалық талдау әдістері қолданылды.

Зерттеудің теориялық маңыздылығы

1. Зерттеу нәтижелері серонегативті СпА және ТҚА зақымдануымен жүретін созылмалы бруцеллездің клиникалық ерекшеліктері туралы түсініктерді кеңейтуге үлес қосады және қолданылатын диагностикалық критерийлердің валидтілік дәрежесін анықтауға мүмкіндік береді.
2. Жүргізілген салыстырмалы талдау негізінде жекелеген клиникалық және зертханалық белгілердің диагностикалық маңызы нақтыланды, бұл аталған аурулардың дифференциалды диагностикасын оңтайландыруға және тиісті дифференциалды-диагностикалық шкаланы әзірлеуге ғылыми негіз қалыптастырады.

Зерттеудің практикалық маңыздылығы

Алынған нәтижелерді ревматологтар, инфекционистер және алғашқы медициналық-санитариялық көмек дәрігерлері клиникалық тәжірибеде СпА-ны ерте диагностикалаудың дәлдігін арттыру және сакроилиит, спондилит, спондилодисцит, спондилоартрит және артрит көріністерімен жүретін СБР диагностикасын жақсарту үшін пайдалана алады. Әзірленген диагностикалық шкала мен алгоритм пациенттерді медициналық ұйымдар арасында дұрыс бағыттауды оңтайландыруға және бруцеллез бойынша эндемиялық жағдайда диагностикалық қателер қаупін төмендетуге мүмкіндік береді. Медициналық ұйымдардың клиникалық-диагностикалық бөлімшелерінің практикалық қызметіне дәрігерлердің бруцеллез бойынша эндемиялық аймақта ТҚА зақымдануы бар пациенттермен алғашқы байланысында қолдануына арналған дифференциалды-диагностикалық онлайн-калькулятор әзірленіп, енгізілді. Онлайн-калькуляторға сілтеме: https://rheumatologist.site-expert.kz/calc/

Қорғауға шығарылатын тұжырымдар

1. Тірек-қимыл аппаратының (ТҚА) зақымдануымен жүретін созылмалы бруцеллез СБ және СпА бар пациенттерде клиникалық көріністердің жоғары деңгейдегі ұқсастығы анықталады, бұл аталған инфекция бойынша эндемиялық аймақ жағдайында ASAS стандартты критерийлерінің және бруцеллез жағдайын анықтау критерийлерінің спецификалығын төмендетіп, критерийлердің өзара сәйкестігіне және диагностикалық қателер мен пациенттерді жүргізудің қате тактикасының туындау қаупіне әкеледі (СБ кезінде 27,5%-ға дейін және СпА кезінде 10%-ға дейін).
2. СпА мен СБ-ның клиникалық, анамнестикалық, зертханалық және аспаптық көріністерін салыстырмалы талдау негізінде қабынулық сипаттағы арқа ауыруы синдромымен және буындық синдроммен байланысты статистикалық тұрғыдан сенімді дифференциалды-диагностикалық белгілер анықталды. Аталған белгілер қымбат немесе қолжетімділігі шектеулі зерттеу әдістерін қолданбай, қолжетімді рутиндік клиникалық-зертханалық көрсеткіштер негізінде ересек пациенттерде аурудың ерте кезеңінде СпА мен СБ-ның сүйек-буындық түрін дұрыс диагностикалауға мүмкіндік береді.
3. Клиникалық-зертханалық белгілер кешені негізінде СпА-ны ерте верификациялауға арналған дифференциалды-диагностикалық шкаланы қамтитын болжамдық алгоритм әзірленіп, валидациядан өткізілді. Алгоритм бруцеллез бойынша эндемиялық аймақ жағдайына бейімделген, бұл диагностиканың дәлдігін арттыруға және тиісінше диагностикалық қателердің ықтималдығын төмендетуге мүмкіндік береді.
4. Дәрігерлік еңбек өтіліне қарамастан, әртүрлі бейінді дәрігерлердің СпА мен СБ-ның дифференциалды диагностикасы мәселелері бойынша хабардарлық деңгейінің төмен екені анықталды. Бұл эндемиялық өңірлердегі мамандардың үздіксіз медициналық білім беру

жүйесіне әзірленген диагностикалық алгоритмді және оқыту бағдарламаларын мақсатты түрде енгізу қажеттілігін негіздейді.

Қорытындылар:

1. Классикалық ревматологиялық көрініске қарамастан, СпА бар пациенттердің бір бөлігінде созылмалы бруцеллезге ұқсас симптомдар анықталды (субфебрилитет, әлсіздік, тершеңдік, лимфаденопатия және т.б.) – 18,0% пациенттерде. Сонымен қатар, СпА бар науқастардың 37,3%-ында *Brucella spp.*-ға серологиялық тесттер теріс болғанына қарамастан, бруцеллез бойынша оң эпидемиологиялық анамнез анықталды. Қимыл-тірек аппараты зақымдануымен жүретін созылмалы бруцеллез буындардың басым зақымдануымен сипатталатын мультижүйелік ауру болып табылады (артралгиялар – 91,0%, қол ұсақ буындарының полиартриті – барлық полиартриттердің 63,3%), периартикулярлық құрылымдардың зақымдануы (бурситтер – 16,4%, тендиниттер – 12,2%), жүйке жүйесі (шеткері жүйке жүйесінің зақымдануы – 22,7%) және вегетативтік жүйе (дисфункция – 66,1%). СпА-мен ортақ белгілердің болуына қарамастан (сакроилиит – 34,4%, көбіне біржақты – 21,5%), Созылмалы бруцеллезге тән айырмашылықтар анықталды: полиартриттің басымдығы (50,0% қарсы 19,2%), арқадағы ауырсынудың механикалық сипаты (78,8% қарсы 9,1%), айқын астено-вегетативтік синдром (34,9%), жүйелік инфекциялық көріністер (74,0%), ревматоидты фактордың оң болуы (24,3% қарсы 8,0%) және фторхинолондарға жақсы клиникалық жауап (71,4% қарсы 12,7%).
2. ASAS (2009, 2011) классификациялық критерийлерінің қабынбалы арқа ауырсынуы және буындық синдромы бар пациенттерде қолданылуын бағалау нәтижесінде, созылмалы бруцеллезі бар пациенттердің 27,5%-ында (189 ішінен 52 жағдай) клиникалық критерийлер толықтай ASAS критерийлеріне сәйкес келетіні, ал 26%-ында (49/189) ішінара сәйкес келетіні анықталды, бұл аталған аурулар арасында айқын клиникалық-диагностикалық қабаттасудың бар екенін көрсетеді. СпА диагнозы нақтыланған пациенттердің бруцеллездің стандартты жағдай анықтамасына сәйкестігін бағалау нәтижесінде 10% жағдайда бруцеллезге тән клиникалық симптомдардың (инфекциялық синдром, вегетативтік дисфункция және астено-невротикалық синдром) үйлесуі байқалды, ал 37,3% пациентте оң эпидемиологиялық анамнез анықталды, бұл диагностикалық қателіктер қаупінің жоғары екенін көрсетеді. Зерттеу нәтижелері созылмалы бруцеллезбен ауыратын пациенттерде клиникалық тұрғыдан ASAS-позитивті фенотиптің қалыптасуы мүмкін екенін көрсетті, бұл бруцеллез бойынша эндемиялық аймақтарда спондилоартрит диагнозын қою кезінде ASAS критерийлерінің спецификалығының 72,5%-ға дейін төмендеуіне алып келеді.
3. Бірфакторлы талдау негізінде эндемиялық аймақтарда СпА мен СБ-ны ажыратуға мүмкіндік беретін негізгі дифференциалды-диагностикалық белгілер анықталды: СпА үшін ең маңызды маркерлер – қабынбалы арқа ауыруы (91,9% қарсы 21,2%), екіжақты сакроилиит (89,9% қарсы 12,9%), HLA-B27 оңдығы (72,1% қарсы 24,3%), СЕҚҚП-қа жақсы жауап (99,3%), энтезиттер (22,0% қарсы 10,0%), дактилиттер (12,7% қарсы 1,6%) және СпА бойынша отбасылық анамнез (46,7%); созылмалы бруцеллез үшін – оң эпидемиологиялық анамнез (80,4% қарсы 37,3%), инфекциялық синдром (74,0% қарсы 18,0%), жүйке жүйесінің зақымдануы (вегетативтік дисфункция – 66,1%, астеноневроз – 34,9%) және антибактериалды терапияға жақсы жауап (71,4% қарсы 12,7%). СпА (n=150) және созылмалы бруцеллездің жалпы тобы (n=189) арасындағы көпфакторлы талдау нәтижесінде СпА диагнозымен байланысты 4 белгі анықталды: қабынулық арқа ауыруы, таңертеңгі сіресу, пациент жасының 45-тен төмен болуы және HLA-B27 антигенінің позитивтілігі. Сонымен қатар, созылмалы бруцеллез диагнозымен байланысты 2 белгі анықталды: оң эпидемиологиялық анамнез және миалгия. СпА (n=150) және ASAS-позитивті созылмалы бруцеллез (n=52) топтары арасындағы көпфакторлы талдау нәтижесінде СпА дамуының тәуелсіз предикторлары ретінде перифериялық артрит пен энтезиттер анықталды, ал созылмалы бруцеллез үшін инфекциялық және неврастениялық синдромдарға біріктірілген белгілер тән болды.

4. Клиникалық белгілерге негізделген балдық дифференциалды-диагностикалық шкала сыртқы валидация барысында жоғары диагностикалық тиімділік көрсетті (AUC=0,95; сезімталдық – 93%; спефикалылығы – 91%).
5. Зерттеу нәтижелері дәрігерлердің жартысынан астамы СпА мен созылмалы бруцеллезді дифференциалды диагностикалауда қиындықтарға тап болатынын көрсетті; бұл қиындықтар мамандық пен еңбек өтіліне тәуелді емес, яғни мәселенің жүйелік сипатын дәлелдейді. Алынған нәтижелер эндемиялық аймақтарда дәрігерлерге арналған қолжетімді дифференциалды-диагностикалық алгоритмдер мен білім беру бағдарламаларын енгізудің қажеттілігін негіздейді.

Диссертацияны апробациялау

Диссертациялық зерттеудің негізгі ережелері мен нәтижелері 01.06.2026 ж. кафедра отырысында баяндалып, талқыланды. Сонымен қатар диссертациялық зерттеу тақырыбы бойынша ерте диагностика және бруцеллез бойынша эндемиялық аймақта СпА мен СБР-дың дифференциалды диагностикасы мәселелеріне арналған ауызша және постерлік баяндамаларды қоса алғанда, автор 9 халықаралық және ғылыми-практикалық конференциялар мен конгрестерге қатысты.

Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар

Диссертация тақырыбы бойынша барлығы **13 ғылыми мақала** жарияланды:
Авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне енгізілгені туралы **үш куәлік** алынды (№69550, 03 сәуір 2026 ж.; №69551, 03 сәуір 2026 ж.; №71710, 12 мамыр 2026 ж.). Дәрігерлерге арналған әдістемелік ұсынымдар әзірленіп, жарияланды.

Зерттеу нәтижелерін енгізу

Дифференциалды-диагностикалық шкала мен онлайн-калькулятор **Алматы қаласының №5 қалалық емханасының**, Тараз қаласының **«JANUIA medical center»** ЖШС, Алматы қаласының **«АСМЕД Тургут Озала»** ЖШС емханасының және **Алматы қаласының Қалалық ревматологиялық орталығының** клиникалық практикасына енгізілді.

Докторанттың жеке үлесі

Докторант СпА мен СБР-ды ерте диагностикалау және дифференциалды диагностикалау мәселелері бойынша отандық және шетелдік ғылыми әдебиеттерге талдауды өз бетінше жүргізді. Автор зерттеудің мақсатын, міндеттерін, дизайны мен әдіснамасын қалыптастырды. Автор пациенттердің зерттеу топтарын қалыптастыруға, клиникалық материалды жинауға, медициналық құжаттаманы талдауға, ТҚА зақымдануымен жүретін СБР бар пациенттерді клиникалық тексеруге, зертханалық және аспаптық деректерді интерпретациялауға, сондай-ақ медицина қызметкерлері арасында сауалнама жүргізуге тікелей қатысты. Докторант алынған деректерді жүйелеу мен статистикалық өңдеуді өз бетінше орындады, бір факторлы және көп факторлы талдау жүргізді, СпА мен СБР-дың диагностикалық маңызы бар предикторларын анықтады, диагностикалық модельді, дифференциалды-диагностикалық шкаланы және бруцеллез бойынша эндемиялық жағдайда СпА-ны ерте диагностикалау алгоритмін әзірледі. Автор әзірленген диагностикалық шкаланы практикалық қолдануға арналған онлайн-калькуляторды әзірлеуге және енгізуге қатысты. Жарияланымдарды, баяндамаларды, апробация материалдарын дайындау, зерттеу нәтижелерін рәсімдеу және диссертация мәтінін жазу докторанттың тікелей қатысуымен орындалды.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы

Диссертациялық зерттеу **211 бет** компьютерлік мәтінде баяндалған және кіріспеден, әдебиеттерге шолудан, зерттеу материалдары мен әдістерінің сипаттамасынан, өзіндік зерттеу нәтижелерінен, нәтижелерді талқылаудан, қорытындылардан, практикалық ұсынымдардан, **355 дереккөзден** тұратын әдебиеттер тізімінен және **7 қосымшадан** тұрады. Жұмыс **13 суретпен және 68 кестемен** иллюстрацияланған.