



«ҚАРАҒАНДЫ МЕДИЦИНА  
УНИВЕРСИТЕТІ» КеАҚ

НАО «МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАРАГАНДЫ»

**ЖҰҚПАЛЫ АУРУЛАР ЖӘНЕ  
ФТИЗИАТРИЯ КАФЕДРАСЫ  
ОТЫРЫСЫНЫҢ ХАТТАМАСЫНАН  
ҮЗІНДІ КӨШІРМЕ**

**ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА ЗАСЕДАНИЯ  
КАФЕДРЫ ИНФЕКЦИОННЫХ  
БОЛЕЗНЕЙ И ФТИЗИАТРИИ**

2025 ж.27.06-тегі № 6

Қарағанды қ.

Төраға – Тәбриз Н.С., м.ғ.д., профессор,  
жұқпалы аурулар және фтизиатрия  
кафедрасының меңгерушісі

Хатшы – Тайшыкова А.А.

№ 6 от 27.06.2025 г.

г. Караганда

Председатель – Тәбриз Н.С., д.м.н., профессор  
заведующий кафедры инфекционных болезней  
и фтизиатрии

Секретарь – Тайшыкова А.А.

**Қатысқандар:**

м.ғ.д., профессор Тайжанова Д.Ж.

м.ғ.к., қауымдастырылған профессор  
Тулеутаева С.Т.

жұқпалы аурулар және фтизиатрия  
кафедрасының профессор-оқытушылар  
кұрамы, докторанттар, шақырылған тұлғалар.  
Барлығы – 20 адам.

**Присутствовали:**

д.м.н., профессор Тайжанова Д.Ж.

к.м.н, ассоциированный профессор  
Тулеутаева С.Т.

профессорско-преподавательский состав  
кафедры инфекционных болезней и  
фтизиатрии, докторанты, приглашенные.  
Всего -20 человек

**КҮН ТӘРТІБІ:**

Ли Евгения Александровнаның 8D10100  
«Медицина» білім беру бағдарламасы  
бойынша философия докторы (PhD) ғылыми  
дәрежесін алуға ұсынылған «Коморбидті  
науқастардағы COVID-19 ауруының ауыр  
ағымының клиникалық-зертханалық  
предикторлары, терапияның  
фармакоэкономикалық бағасы және  
динамикалық бақылауды оңтайландыру»  
тақырыбындағы диссертациялық  
жұмысының апробациясы.

**ПОВЕСТКА ДНЯ:**

Апробация диссертационной работы  
Ли Евгении Александровны на соискание  
доктора философии (PhD) по специальности  
8D10100 «Медицина» на тему: «Клинико-  
лабораторные предикторы тяжелого течения  
COVID-19 у коморбидных пациентов с  
фармакоэкономической оценкой терапии и  
оптимизация динамического наблюдения»

**Ғылыми кеңесшілер:**

Кошеров Бахыт Нургалиевна –  
НАО «Қарағанды медицина университеті»  
Басқарма төрағасы – Ректор, м.ғ.д.,  
профессор, Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігінің бас штаттан  
тыс инфекционисті

Жунусов Ержан Сейполович –  
PhD докторы, НАО «КМУ» жұқпалы аурулар  
және фтизиатрия кафедрасының  
қауымдастырылған профессоры

**Научные консультанты:**

Кошеров Бахыт Нургалиевна -  
Председатель Правления Ректор НАО КМУ,  
д.м.н, профессор, главный внештатный  
инфекционист МЗ РК

Жунусов Ержан Сейполович -  
доктор PhD, ассоциированный профессор  
кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии  
НАО «КМУ»

**Шетелдік ғылыми кеңесші:**  
**Плэчинтэ Георгий Петрович** – м.ғ.д., қауымдастырылған профессор Н. Тестимицану атындағы Мемлекеттік медицина және фармация университетінің жұқпалы аурулар кафедрасының меңгерушісі, Молдова Республикасы

**Рецензенттер:**

**Тимченко Н.А.** – м.ғ.к., НАО «ҚМУ» жұқпалы аурулар және фтизиатрия кафедрасының қауымдастырылған профессоры

**Алшынбекова Г.К.** – м.ғ.к., НАО «ҚМУ» жұқпалы аурулар және фтизиатрия кафедрасының профессоры

**ТЫҢДАЛДЫ:**

Философия докторы (PhD) ғылыми дәрежесіне үміткер Ли Евгения Александровна, ол «Коморбидті науқастардағы COVID-19 ауруының ауыр ағымының клиникалық-зертханалық предикторлары, терапияның фармакоэкономикалық бағасы және динамикалық бақылауды оңтайландыру» тақырыбындағы диссертациялық жұмысын ұсынды.

**Қойылған сұрақтар мен ескертулер:**

Жұмат М.М.

– логистикалық регрессияны қолданудың тиімділігі қандай?

**Жауап:**

Логистикалық регрессия жеткілікті тиімділігін көрсетті, өйткені ол қолайсыз нәтижелердің тәуелсіз предикторларын анықтауға, модельдің жоғары болжамдық қабілетін ( $AUC > 0,9$ ) қамтамасыз етуге мүмкіндік берді. Сонымен қатар, аталған әдіс клиникалық тұрғыдан интерпретациялануымен және қайта өндірілуімен сипатталады, бұл оның практикалық қолдануға мақсатқа сай екендігін негіздейді.

Алшынбекова Г.К.

– жүргізілген ретроспективті зерттеудің негізгі шектеулері қандай?

– қандай негізде дәл осы көрсеткіштер таңдалды (неліктен ИЛ-6 және прокальцитонин пайдаланылмады)?

**Жауаптар:**

– Зерттеу ретроспективті сипатта болғандықтан, біз қолда бар медициналық құжаттамадағы деректермен шектелдік және

**Зарубежный научный консультант**

Плэчинтэ Георгий Петрович - д.м.н. ассоциированный профессор, заведующий кафедрой Инфекционных болезней Государственного Медицинского и Фармацевтического Университета им. Н. Тестимицану, Республика Молдова

**Рецензенты**

Тимченко Н.А., к.м.н., ассоциированный профессор кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии НАО КМУ

Алшынбекова Г.К., к.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии НАО КМУ

**СЛУШАЛИ:**

Соискателя степени доктора философии (PhD) Ли Евгению Александровну, которая представила диссертационную работу на тему: «Клинико-лабораторные предикторы тяжелого течения COVID-19 у коморбидных пациентов с фармакоэкономической оценкой терапии и оптимизация динамического наблюдения»

**Заданные вопросы и замечания:**

Жұмат М.М.

-насколько эффективно применение логистической регрессии?

**Ответ:** Логистическая регрессия продемонстрировала достаточную эффективность, поскольку позволила определить независимые предикторы неблагоприятного исхода, обеспечить высокую прогностическую способность модели ( $AUC > 0,92$ ), а также характеризуется клинической интерпретируемостью и воспроизводимостью, что обуславливает её целесообразность для практического применения.

Алшынбекова Г.К.

- Каковы основные ограничения проведённого ретроспективного исследования исследования?

- На каком основании использовали именно эти параметры (не спользовали ИЛ-6, прокальцитонин)?

**Ответы:**

- Поскольку исследование носило ретроспективный характер, мы были ограничены уже имеющимися данными

олардың толықтығына ықпал ете алмадық. Жұмыста рандомизация жүргізілмеген, сондықтан жекелеген бақыланбайтын факторлардың ықпалын толықтай жоққа шығару мүмкін емес. Сонымен қатар, пациенттердің өмір сүру сапасы тікелей бағаланбады, ал фармакоэкономикалық талдау нәтижелері модельдік болжамдарға негізделді. Сондай-ақ зерттеудің бір ғана стационар базасында жүргізілгенін ескеру қажет, бұл алынған нәтижелерді жалпылау мүмкіндігін белгілі бір деңгейде шектеуі мүмкін.

– Параметрлерді таңдау кезінде олардың клиникалық маңыздылығы, қолжетімділігі және нақты клиникалық тәжірибеде динамикалық бақылау мүмкіндігі ескерілді. С-реактивті ақуыз, ЛДГ, ферритин және D-димер сияқты көрсеткіштер пациенттердің көпшілігінде жоспарлы түрде және динамикада анықталған, бұл оларды көпфакторлы талдауға енгізуге мүмкіндік берді. ИЛ-6 және прокальцитонин көрсеткіштері шектеулі сандағы пациенттерде ғана анықталған, стандартты тексеру көлеміне кірмеген және бүкіл таңдам үшін салыстырмалы динамикалық деректерге ие болмағандықтан қолданылмады, бұл модельдің статистикалық дұрыстығын төмендетуі мүмкін еді.

Золотарева О.А.

– Әр топта ремдесивирді (Iverem, Maver, Covifor) алған пациенттердің саны есептелді ме?

– Клиникалық-экономикалық тиімділік қандай әдіспен бағаланды?

**Жауап:**

– Иә, препараттардың сауда атаулары бойынша пациенттердің бөлінуі деректерді жинау кезеңінде ескерілді.

– Клиникалық-экономикалық тиімділік клиникалық нәтижелер, тікелей шығындар және СЕА мен СUA интегралдық көрсеткіштері негізінде, CER, ICER және QALY көрсеткіштерін есептеу арқылы бағаланды.

Насакаева Г.Е.

– глюкокортикостероидтық терапияны кеш тағайындаудың себебі неде?

– қандай штаммдар айналымда болды және вирусқа қарсы терапия штаммға байланысты тағайындалды ма?

**Жауаптар:**

медицинской документации и не могли повлиять на их полноту. В работе не проводилась рандомизация, поэтому возможное влияние отдельных неконтролируемых факторов полностью исключить нельзя. Кроме того, оценка качества жизни пациентов напрямую не выполнялась, а результаты фармакоэкономического анализа основывались на модельных допущениях. Также следует учитывать, что исследование выполнено на базе одного стационара, что может ограничивать обобщение полученных результатов.

- При выборе параметров мы исходили из их клинической значимости, доступности и возможности динамического наблюдения в реальной практике. Такие показатели, как С-реактивный белок, ЛДГ, ферритин и D-димер, определялись у большинства пациентов рутинно и в динамике, что позволило включить их в многофакторный анализ. Показатели ИЛ-6 и прокальцитонин не использовались, поскольку они выполнялись ограниченному числу пациентов, не входили в стандартный объём обследования и не имели сопоставимых динамических данных для всей выборки, что могло бы снизить статистическую корректность модели.

Золотарева О.А.

- Вы не подсчитывали, сколько пациентов в каждой группе получали ремдесивир (Iverem, Maver, Covifor)?

- Как оценивалась клинико-экономическая эффективность

**Ответ:**

- Да, распределение пациентов по торговым наименованиям препаратов учитывалось на этапе сбора данных.

- Клинико-экономическая эффективность оценивалась по клиническим исходам, прямым затратам и интегральным показателям СЕА и СUA с расчётом CER, ICER и QALY.

Насакаева Г.Е.

- С чем связано позднее назначение ГКС терапи

- Какой циркулировал штамм и назначение ПВТ в зависимости от штамма

**Ответы:**

–Глюкокортикостероидтарды тағайындаудың кешігуі коморбидті пациенттерде терапияны жекелендіру қажеттілігімен түсіндірілді. Бұл қабыну жауабының айқындылығын, аурудың фазасын және қатар жүретін патологияның болуын, сондай-ақ асқынулардың, ең алдымен метаболикалық және инфекциялық асқынулардың даму қаупі мен ықтимал клиникалық пайданың арақатынасын мұқият бағалау қажеттілігін ескеруге байланысты болды.

– Зерттеу жүргізілген кезеңде (2021–2022 жж.) Қазақстан Республикасы аумағында SARS-CoV-2 вирусының дельта және омикрон нұсқалары кезекпен айналымда болды. Дельта штаммы аурудың неғұрлым ауыр клиникалық ағымымен және айқын қабыну жауабымен сипатталды, ал омикрон нұсқасында аурудың жеңіл және орташа түрлері басым болды.

Вирусқа қарсы терапияны тағайындау штаммды генотиптеу нәтижелеріне қатаң түрде тәуелді болған жоқ, себебі нақты клиникалық тәжірибе жағдайында вирус нұсқасын рутинді анықтау шектеулі болды. Терапиялық тактика аурудың клиникалық формасына, ауырлық дәрежесіне, сатурация деңгейіне және зертханалық көрсеткіштердің динамикасына негізделді, бұл қолданыстағы клиникалық ұсынымдарға сәйкес келеді.

Скак К.С.

– пандемиядан кейін тақырыптың өзектілігі неде?

– коморбидті жағдайдың түріне байланысты предикторларда айырмашылықтар бар ма?  
– екі немесе одан да көп коморбидті жағдай аурудың ағымына қалай әсер етеді?

#### **Жауаптар:**

– Зерттеудің өзектілігі пандемия аяқталғаннан кейін де сақталады, себебі COVID-19 эндемиялық инфекциялар санатына өтті, коморбидті патологиясы бар пациенттер арасында әлі де тіркеліп келеді және жиі аурудың ауыр түрлеріне әрі қолайсыз нәтижелерге әкеледі. Сонымен қатар, нақты клиникалық тәжірибеде қолдануға жарамды, валидтелген болжамдық модельдерге және терапия мен динамикалық бақылаудың экономикалық тұрғыдан негізделген тәсілдеріне деген қажеттілік сақталуда.

– Иә, коморбидті патологияның түріне байланысты жекелеген клиникалық-

- Задержка с назначением глюкокортикостероидов объяснялась необходимостью индивидуализации терапии у коморбидных пациентов с учётом выраженности воспалительного ответа, фазы заболевания и наличия сопутствующей патологии, а также необходимостью тщательной оценки соотношения потенциальной клинической пользы и риска развития осложнений, прежде всего метаболических и инфекционных.

- В период проведения исследования (2021–2022 гг.) на территории Республики Казахстан последовательно циркулировали дельта- и омикрон-варианты SARS-CoV-2. Дельта-штамм ассоциировался с более тяжёлым клиническим течением и выраженным воспалительным ответом, тогда как при омикрон-варианте преобладали нетяжёлые формы заболевания.

Назначение противовирусной терапии не проводилось строго в зависимости от генотипирования штамма, поскольку в условиях реальной клинической практики рутинное определение варианта вируса было ограничено. Терапевтическая тактика определялась клинической формой, степенью тяжести заболевания, уровнем сатурации и динамикой лабораторных показателей, что соответствует действующим клиническим рекомендациям.

Скак К.С.

- В чем актуальность темы после эпидемии  
- Есть ли различия предикторов в зависимости от типа коморбидного состояния  
- два и более коморбидных состояния как влияют на течение заболевания

#### **Ответы:**

- Актуальность исследования сохраняется и после завершения пандемии, поскольку COVID-19 перешёл в категорию эндемичных инфекций, продолжает регистрироваться у пациентов с коморбидной патологией и нередко приводит к тяжёлым формам заболевания и неблагоприятным исходам. Кроме того, сохраняется потребность в валидированных прогностических моделях и экономически обоснованных подходах к терапии и динамическому наблюдению, применимых в реальной клинической практике.

- Да, выявлены различия в выраженности и значимости отдельных клинико-лабораторных

зертханалық предикторлардың айқындылығы мен маңыздылығында айырмашылықтар анықталды. Жүрек-қантамыр аурулары бар пациенттерде жүйелік қабыну мен коагулопатия белгілері анағұрлым айқын болды, ал метаболикалық бұзылыстары бар пациенттерде қабыну және метаболикалық маркерлердің өзгерістері басым байқалды. Сонымен қатар, С-реактивті ақуыз бен ЛДГ динамикасы сияқты бірқатар көрсеткіштер коморбидті фонның түріне қарамастан болжамдық маңыздылығын сақтады.

– Екі немесе одан да көп коморбидті жағдайдың болуы COVID-19 ауруының ауыр ағымымен, айқын қабыну жауабымен, госпитализация ұзақтығының артуымен және қолайсыз нәтиже қауіпінің жоғарылауымен ассоциацияланды. Кумулятивті коморбидті фон жүйелік патофизиологиялық бұзылыстарды күшейтеді, бұл аталған пациенттер санатында қауіп-қатерді ерте стратификациялау мен терапияны жекелендіру қажеттігін растайды.

Тәбриз Н.С.

– Iverem қолданылған топта летальды нәтиженің салыстырмалы тәуекелінің жоғары болуы вирусқа қарсы терапияның жеткіліксіз тиімділігін көрсете ме?

– Iverem препараты қолданылған кезде леталдылық деңгейі қандай болды? Дәл осы препаратты ұсынудың негізі неде?

**Жауаптар:**

– Жок, Iverem тобына тән летальды нәтиженің салыстырмалы тәуекелінің жоғары болуы вирусқа қарсы терапияның жеткіліксіз тиімділігін білдірмейді. Анықталған айырмашылықтар Iverem препаратының аурудың ауыр ағымы бар, айқын коморбидті фоны және терапияны кеш бастаған пациенттерге жиі тағайындалуымен байланысты. Осылайша, салыстырмалы тәуекелдің жоғарылауы пациенттердің бастапқы клиникалық профилінің ерекшеліктерін және көрсеткіштер бойынша ығысу әсерін көрсетеді, ал вирусқа қарсы терапияның тікелей жағымсыз әсерін емес.

– Iverem (ремдесивир) препаратын алған пациенттер тобында леталдылық кейбір басқа терапиялық топтармен салыстырғанда жоғары болды, бұл салыстырмалы тәуекел көрсеткіштерінде көрініс тапты. Алайда Iverem препараты көбінесе COVID-19 ауруының ауыр ағымы бар, айқын коморбидті

предикторов в зависимости от типа коморбидной патологии. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями чаще отмечались более выраженные признаки системного воспаления и коагулопатии, тогда как при метаболических нарушениях преобладали изменения воспалительных и метаболических маркеров. При этом ряд показателей, таких как динамика С-реактивного белка и ЛДГ, сохраняли прогностическую значимость независимо от типа коморбидного фона.

- Наличие двух и более коморбидных состояний ассоциировано с более тяжёлым течением COVID-19, более выраженным воспалительным ответом, увеличением длительности госпитализации и повышенным риском неблагоприятного исхода. Кумулятивный коморбидный фон усиливает системные патофизиологические нарушения, что подтверждает необходимость ранней стратификации риска и индивидуализации терапии у данной категории пациентов.

Тәбриз Н.С.

- Свидетельствует ли более высокий относительный риск летального исхода в группе иверема о недостаточной эффективности противовирусной терапии?

- Препарат Iverem - какая летальность была? На каком основании рекомендуете именно этот препарат

**Ответы:**

- Нет, более высокий относительный риск летального исхода в группе иверема не свидетельствует о недостаточной эффективности противовирусной терапии. Выявленные различия обусловлены тем, что иверем чаще назначался пациентам с более тяжёлым течением заболевания, выраженным коморбидным фоном и поздним началом терапии. Таким образом, повышение относительного риска отражает особенности исходного клинического профиля пациентов и эффект смещения по показаниям, а не прямое неблагоприятное влияние противовирусной терапии.

- В группе пациентов, получавших препарат Iverem (ремдесивир), летальность была выше по сравнению с рядом других терапевтических групп, что нашло отражение в показателях относительного риска. При этом важно подчеркнуть, что Iverem чаще назначался пациентам с более тяжёлым течением COVID-

фоны және қолайсыз болжамы бар пациенттерге, оның ішінде летальды нәтижемен аяқталған жағдайларға тағайындалғанын атап өту қажет. Демек, аталған топтағы летальдылықтың жоғары болуы препараттың жеткіліксіз тиімділігімен емес, пациенттердің бастапқы клиникалық жағдайының ауырлығымен және көрсеткіштер бойынша ығысу әсерімен түсіндіріледі.

Iverem препаратын ұсыну зерттеу жүргізілген кезеңде клиникалық тәжірибеде этиотропты терапияның әртүрлі сауда атаулары қолданылғанымен, барлық жағдайда негізгі әсер етуші зат ремдесивир болғанына негізделді. Нақты сауда атауын, соның ішінде Iverem препаратын таңдау стационардағы қолжетімділігіне және сол кезеңде қолданыста болған клиникалық ұсынымдарға сәйкестігіне байланысты жүзеге асырылды. Осыған байланысты терапияның тиімділігі нақты сауда маркасы бойынша емес, әсер етуші зат - ремдесивирдің әсері тұрғысынан бағаланды.

Тайжанова Д.Ж.

– цереброваскулярлық ауруларға (ЦВА) нақты қандай аурулар кірді және оларды кім верификациялады?

– әрбір аурудың коморбидтілікке қосқан үлесі қандай әдіспен есептелді?

– неге дәл осы зерттеуде артериялық гипертензия (АГ) немесе қант диабеті (ҚД) емес, цереброваскулярлық аурулар (ЦВА) статистикалық тұрғыдан мәнді болды?

– аурудың ауыр ағымы бар пациенттерде ремдесивирдің тиімділігі қалай анықталды, вирусқа қарсы терапияның (ВҚТ) тиімділігі қандай критерийлер бойынша бағаланды?

– антикоагулянттардың емес, дәл ремдесивирдің әсері екені қандай факторлар негізінде тұжырымдалды?

#### **Жауаптар:**

– Цереброваскулярлық аурулар тобына негізінен ЦВА-ның созылмалы түрлері, оның ішінде дисциркуляторлық энцефалопатия, сондай-ақ бұрын өткерілген ишемиялық және геморрагиялық инсульттер енгізілді. ЦВА-ны верификациялау медициналық құжаттама деректеріне: анамнезге, амбулаториялық карталар мен стационарлық эпикриздерге, бұрын қойылған диагноздардың болуына, сондай-ақ бар болған жағдайда

19, выраженным коморбидным фоном и неблагоприятным прогнозом, в том числе пациентам с летальным исходом. Таким образом, более высокая летальность в данной группе обусловлена особенностями исходного клинического профиля пациентов и эффектом смещения по показаниям, а не недостаточной эффективностью препарата.

Рекомендация препарата Iverem основана на том, что в период проведения исследования в клинической практике использовались различные торговые наименования этиотропной терапии, однако во всех случаях основным действующим веществом являлся ремдесивир. Выбор конкретного торгового наименования, включая Iverem, определялся его доступностью в стационаре и соответствием, действующим на тот момент клиническим рекомендациям. В этой связи оценка эффективности терапии проводилась с позиции действия активного вещества - ремдесивира, а не конкретной торговой марки.

Тайжанова Д.Ж.

- ЦВЗ какие именно и кто их верифицировал?

- Каким образом Вы вычислили вклад каждого заболевания в коморбидность?

- Почему именно значимы в Вашем исследовании ЦВЗ, а не АГ или СД

- У пациентов с тяжелым течением как определили эффективность ремдесивира. По каким критериям проводилась оценка эффективности ПВТ

- На основании каких факторов Вы утверждаете, что это все действие ремдесивира, а не вклад антикоагулянтов

#### **Ответы:**

- В группу цереброваскулярных заболеваний включались преимущественно хронические формы ЦВЗ, в том числе дисциркуляторная энцефалопатия, а также перенесённые ишемические и геморрагические инсульты. Верификация ЦВЗ проводилась на основании данных медицинской документации: анамнеза, выписок из амбулаторных карт и стационаров, наличия ранее установленного диагноза, а также данных нейровизуализации (КТ или МРТ

нейровизуализация деректеріне (ми КТ немесе МРТ) негізделіп жүргізілді. Зерттеуге тек клиникалық және құжаттық тұрғыдан расталған ЦВА түрлері ғана енгізілді.

– Жекелеген коморбидті жағдайлардың үлесі бірфакторлы және көпфакторлы статистикалық талдау әдістерін қолдану арқылы бағаланды. Бірінші кезеңде әрбір аурудың ауыр ағыммен және қолайсыз нәтижемен ассоциациясын анықтау мақсатында бірфакторлы талдау жүргізілді. Екінші кезеңде статистикалық тұрғыдан мәнді факторлар көпфакторлы логистикалық регрессияға енгізіліп, әрбір аурудың коморбидтілік құрылымындағы тәуелсіз үлесін мүмкіндіктер қатынасы (odds ratio) мен сенімділік интервалдарын есептеу арқылы анықтауға мүмкіндік берді. Бұл тәсіл қатар жүретін факторлардың ықпалын ескеруге және ең болжамдық маңызы жоғары коморбидті жағдайларды бөліп көрсетуге мүмкіндік берді.

– Алынған нәтижелер артериялық гипертензия мен қант диабетінің COVID-19 ауруының қолайсыз ағымының қауіп факторлары ретіндегі клиникалық маңыздылығын жоққа шығармайды. Алайда көпфакторлы талдау жағдайында дәл цереброваскулярлық аурулар неғұрлым айқын болжамдық маңыздылық көрсетті, себебі олар жүзеге асқан тамырлық зақымдануды және тамырлық қауіп факторларының ұзақ уақыт әсерінің жинақталған нәтижесін бейнелейді. Зерттелген іріктемеде ЦВА тамырлық дисфункцияның интегралды маркері ретінде көрініс тауып, аурудың ауыр ағымымен және қолайсыз нәтижелермен тығыз байланысын көрсетті.

– COVID-19 ауруының ауыр ағымы бар пациенттерде ремдесивирдің тиімділігі клиникалық, зертханалық және қорытынды критерийлердің жиынтығы бойынша бағаланды. Клиникалық критерийлерге тыныс алу функциясының тұрақтануы немесе жақсаруы, оттегімен қанығу (сатурация) көрсеткіштерінің оң динамикасы және респираторлық қолдауға қажеттіліктің төмендеуі жатқызылды. Зертханалық тиімділік жүйелік қабыну мен тіндік зақымдану маркерлерінің, ең алдымен С-реактивті ақуыз бен ЛДГ динамикасы бойынша бағаланды. Болжамдық критерийлер ретінде аурудың нәтижелері,

головного мозга) при наличии. В исследовании учитывались только клинически и документально подтвержденные формы ЦВЗ.

- Вклад отдельных коморбидных состояний оценивался с использованием одно- и многофакторного статистического анализа. На первом этапе проводился однофакторный анализ для выявления ассоциации каждого заболевания с тяжёлым течением и неблагоприятным исходом. На втором этапе значимые факторы включались в многофакторную логистическую регрессию, что позволило определить независимый вклад каждого заболевания в структуру коморбидности с расчётом отношения шансов и доверительных интервалов. Такой подход позволил учесть влияние сопутствующих факторов и выделить наиболее прогностически значимые коморбидные состояния.

- Полученные результаты не отрицают клиническую значимость артериальной гипертензии и сахарного диабета как факторов риска неблагоприятного течения COVID-19. Вместе с тем в условиях многофакторного анализа именно цереброваскулярные заболевания продемонстрировали более выраженную прогностическую значимость, поскольку отражают уже реализованное сосудистое поражение и совокупный эффект длительного воздействия сосудистых факторов риска. В рамках исследуемой выборки ЦВЗ выступали в качестве интегрального маркера сосудистой дисфункции, что обусловило их более тесную ассоциацию с тяжёлым течением заболевания и неблагоприятными исходами.

- Эффективность ремдесивира у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 оценивалась по совокупности клинических, лабораторных и исходных критериев. К клиническим критериям относились стабилизация или улучшение дыхательной функции, положительная динамика сатурации кислорода и снижение потребности в респираторной поддержке.

Лабораторная эффективность оценивалась по динамике маркёров системного воспаления и тканевого повреждения, прежде всего С-реактивного белка и ЛДГ. В качестве прогностических критериев использовались исходы заболевания, включая летальность и

оның ішінде леталдылық және госпитализация ұзақтығы қолданылды. Қосымша түрде ремдесивир қолданудың қолайлы нәтижемен ассоциациясын аурудың ауырлық дәрежесі мен қатар жүретін факторларды ескере отырып бағалауға мүмкіндік беретін көпфакторлы талдау жүргізілді.

– Ремдесивирдің үлесі антикоагулянттық терапия зерттелген когортаның барлық пациенттеріне тағайындалып, салыстырмалы дозаларда қолданылғанына негізделді, бұл оның әсерін тұрақты фон ретінде қарастыруға мүмкіндік берді. Осы жағдайларда клиникалық-зертханалық динамика мен ауру нәтижелеріндегі айырмашылықтарды антикоагулянттардың әсерімен түсіндіру мүмкін болмады. Сонымен қатар, ремдесивирді қолдану клиникалық көрсеткіштердің және жүйелік қабыну маркерлерінің анағұрлым айқын оң динамикасымен ассоциацияланды, бұл аурудың ауырлық дәрежесі мен коморбидті фонын ескере отырып жүргізілген көпфакторлы талдау нәтижелерімен расталды. Осылайша, алынған деректер антикоагулянттық терапия міндетті ем компоненті ретінде сақталған жағдайда ремдесивирдің ауру ағымын жақсартуға дербес үлес қосатынын көрсетеді.

Тулелутаева С.Т.

– зерттеу ретроспективті сипатта болғанын ескере отырып, валидация қалай жүргізілді?  
– жарияланым бойынша: *Georgian Medical News* журналының процентилі шынымен 25-тен жоғары ма?

#### **Жауаптар:**

– Иә, зерттеу нәтижелері клиникалық практикаға енгізілген, алайда қазіргі кезеңде әзірленген алгоритм қолданылатын пациенттердің саны шектеулі. Осыған байланысты модельдің ішкі статистикалық валидациясы ROC-талдау әдісін қолдану арқылы және бастапқы іріктемеде оның болжамдық қабілетін бағалау жолымен жүргізілді.

– Иә, *Georgian Medical News* журналы халықаралық наукометриялық дерекқорларда индекстеледі және жарияланым сәтінде процентилі 25-тен жоғары журналдар қатарына жатты (жарияланым кезінде процентилі – 32). Қазіргі уақытта журналдың процентилі 37 құрайды, бұл диссертациялық

длительность госпитализации. Дополнительно проводился многофакторный анализ, позволяющий оценить ассоциацию применения ремдесивира с благоприятным исходом с учётом степени тяжести и сопутствующих факторов.

- Вклад ремдесивира основан на том, что антикоагулянтная терапия назначалась всем пациентам исследуемой когорты и применялась в сопоставимых дозах, что позволяло рассматривать её влияние как постоянный фон. В этих условиях различия в клинико-лабораторной динамике и исходах заболевания не могли быть объяснены влиянием антикоагулянтов.

В то же время применение ремдесивира ассоциировалось с более выраженной положительной динамикой клинических показателей и маркёров системного воспаления, что подтверждено результатами многофакторного анализа с учётом степени тяжести заболевания и коморбидного фона. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о самостоятельном вкладе ремдесивира в улучшение течения заболевания при сохранении антикоагулянтной терапии как обязательного компонента лечения.

Тулелутаева С.Т.

- Как проводилась валидация, учитывая, что это ретроспективный анализ

- По публикации действительно ли журнал *Georgian Medical News* процинтелем выше 25

#### **Ответы:**

- Да, результаты исследования были внедрены в клиническую практику, однако на текущем этапе число пациентов, у которых применяется разработанный алгоритм, ограничено. В этой связи проведена внутренняя статистическая валидация модели с использованием ROC-анализа и оценки её прогностической способности на исходной выборке.

- Да, журнал *Georgian Medical News* индексируется в международных наукометрических базах и на момент публикации относился к журналам с процинтелем выше 25 (на момент публикации процинтель 32). В настоящее время процинтель 37, что соответствует требованиям, предъявляемым к публикациям для защиты диссертационных работ.

жұмыстарды қорғауға қойылатын талаптарға сәйкес келеді.

НАО «ҚМУ» жұқпалы аурулар және фтизиатрия кафедрасының қауымдастырылған профессоры Тимченко Н.А.-ның ресми рецензент ретіндегі сөзі Негізгі рецензент «Коморбидті науқастардағы COVID-19 ауруының ауыр ағымының клиникалық-зертханалық предикторлары, терапияның фармакоэкономикалық бағасы және динамикалық бақылауды оңтайландыру»

тақырыбындағы диссертациялық жұмыстың өзекті екенін, жоғары ғылыми және әдіснамалық деңгейде орындалғанын және философия докторы (PhD) ғылыми дәрежесін алуға ұсынылатын диссертациялық жұмыстарға қойылатын талаптарға сәйкес келетінін атап өтті.

Жұмыста ғылыми жаңалық, теориялық және практикалық маңыздылық негізделген, зерттеудің мақсаты мен міндеттері дұрыс тұжырымдалған, статистикалық және фармакоэкономикалық талдаудың заманауи әдістері қолданылған. Алынған нәтижелер сенімді, логикалық түрде баяндалған, апробациядан өткен және медициналық ұйымдардың практикалық қызметіне енгізілген.

Жалпы алғанда, диссертациялық жұмыс мәлімделген мамандыққа сәйкес келеді және әрі қарай қарастыруға ұсынылады.

#### **Рецензенттің ескертулері:**

1. Пандемия кезеңінде COVID-19-бен ауыратын пациенттерге медициналық көмек көрсетуге, оның ішінде әртүрлі клиникалық топтағы пациенттермен жұмыс істеуге автордың жеке үлесін неғұрлым толық көрсету мақсатқа сай деп есептеледі.
2. Диссертациялық зерттеу нәтижелері (динамикалық бақылау алгоритмдері, болжамдық модельдер, практикалық ұсынымдар) енгізілген медициналық ұйымдардың тізбесін нақтылау ұсынылады.

Аталған ескертулер ұсынымдық сипатта болып табылады және диссертациялық жұмыстың жалпы оң бағасын төмендетпейді.

#### **Жауап:**

Жасалған жұмыс, диссертациялық зерттеуді

Выступление официального рецензента, ассоциированного профессора кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии НАО КМУ Тимченко Н.А.

Основной рецензент отметил, что диссертационная работа на тему «Клинико-лабораторные предикторы тяжелого течения COVID-19 у коморбидных пациентов с фармакоэкономической оценкой терапии и оптимизацией динамического наблюдения» является актуальной, выполнена на высоком научном и методологическом уровне и соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора философии (PhD).

В работе обоснована научная новизна, теоретическая и практическая значимость, корректно сформулированы цель и задачи исследования, использованы современные методы статистического и фармакоэкономического анализа. Полученные результаты достоверны, логично изложены, апробированы и внедрены в практическую деятельность медицинских организаций.

В целом диссертационная работа соответствует заявленной специальности и может быть рекомендована к дальнейшему рассмотрению.

#### **Замечания рецензента**

1. Целесообразно более подробно отразить личный вклад автора в оказание медицинской помощи пациентам с COVID-19 в период пандемии, включая работу с пациентами различных клинических групп.
2. Рекомендуются уточнить перечень медицинских организаций, в которых внедрены результаты диссертационного исследования (алгоритмы динамического наблюдения, прогностические модели, практические рекомендации).

Указанные замечания носят рекомендательный характер и не снижают общей положительной оценки диссертационной работы.

Ответ: Благодарю Вас за проделанную работу, внимательное рассмотрение диссертационного исследования и высказанные замечания,

мүқият қарастырғаныңыз және айтылған ескертулеріңіз үшін алғыс білдіремін. Барлық ескертулер жұмысты қорғауға дайындау барысында ескерілетін болады.

НАО «ҚМУ» жұкпалы аурулар және фтизиатрия кафедрасының профессоры, м.ғ.к. Алшынбекова Г.К.-ның ресми рецензент ретіндегі сөзі

Екінші рецензент диссертациялық жұмыстың аяқталғандығымен, логикалық құрылымымен және автордың дербестігінің жоғары деңгейімен ерекшеленетінін атап өтті. Зерттеуде ретроспективті когорттық дизайн дұрыс қолданылған, сондай-ақ статистикалық және фармакоэкономикалық талдаудың адекватты әдістері пайдаланылған, бұл алынған нәтижелердің сенімділігі мен негізділігін қамтамасыз етеді.

Жұмыстың практикалық бағыттылығы ерекше атап өтілді, бұл зертленген динамикалық бақылау алгоритмдері мен болжамдық модельдердің клиникалық практикаға енгізілуімен, сондай-ақ диссертация материалдарының оқу процесінде қолданылуымен дәлелденеді. Зерттеудің негізгі ережелерін көрсететін, оның ішінде рецензияланатын ғылыми басылымдарда жарияланған мақалалардың жеткілікті саны бар екені атап өтілді.

Жалпы алғанда, диссертациялық жұмыс философия докторы (PhD) ғылыми дәрежесін алуға ұсынылатын диссертацияларға қойылатын талаптарға сәйкес келеді және жария қорғауға ұсынылуы мүмкін. Сонымен қатар, ұсынылған диссертациялық жұмыста өзекті әрі кешенді мәселе қарастырылған, алынған нәтижелер айқын теориялық және практикалық маңыздылыққа ие болғанымен, диссертация мәтінімен танысу барысында жұмысты жария қорғауға дайындау кезінде ескерілуі тиіс жекелеген ескертулер анықталды.

### **Рецензенттің ескертулері:**

1. Зерттеудің ретроспективті сипатымен, пациенттердің бір өңірден алынған іріктемесімен, сондай-ақ зерттелетін топтардың ықтимал гетерогенділігімен байланысты шектеулерін неғұрлым айқын көрсету мақсатқа сай деп есептеледі. Бұл алынған нәтижелерді кеңірек пациенттер

қотырые будут учтены при подготовке работы к защите.

Выступление официального рецензента, к.м.н., профессора кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии НАО КМУ Алшынбековой Г.К.

Второй рецензент отметил, что диссертационная работа отличается завершенностью, логичной структурой и высоким уровнем самостоятельности автора. В исследовании корректно использован ретроспективный когортный дизайн, а также адекватные методы статистического и фармакоэкономического анализа, что обеспечивает достоверность и обоснованность полученных результатов.

Особо подчеркнута практическая направленность работы, подтвержденная внедрением разработанных алгоритмов динамического наблюдения и прогностических моделей в клиническую практику, а также использованием материалов диссертации в учебном процессе. Отмечено достаточное количество публикаций, отражающих основные положения исследования, в том числе в рецензируемых научных изданиях.

В целом диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора философии (PhD), и может быть рекомендована к публичной защите. Вместе с тем в представленной диссертационной работе затрагивается актуальная и комплексная проблема, а полученные результаты обладают выраженной теоретической и практической значимостью, однако при ознакомлении с текстом диссертации были выявлены отдельные замечания, которые рекомендуется учесть при подготовке работы к публичной защите.

### **Замечания рецензента**

1. В частности, было бы целесообразно более явно подчеркнуть ограничения исследования, связанные с его ретроспективным характером, формированием выборки пациентов одного региона, а также возможной гетерогенностью исследуемых групп, что позволит более корректно интерпретировать полученные результаты при их экстраполяции на более широкую популяцию пациентов.

популяциясына экстраполяциялау кезінде оларды дұрыс интерпретациялауға мүмкіндік береді.

2. Денсаулық сақтау жүйесіне арналған практикалық ұсынымдар жеткілікті түрде баяндалған, алайда оларды нақты клиникалық практикада іске асыру қаржылық-ұйымдастырушылық негіздеме болмаған жағдайда қиындықтар тудыруы мүмкін. Осыған байланысты ұсынылып отырған ұсынымдарды жергілікті денсаулық сақтау жүйесінің мүмкіндіктері мен шектеулерін ескере отырып, қолданыстағы клиникалық хаттамаларға интеграциялау жолдарын нақтылау орынды деп саналады.

Аталған ескертулер ұсынымдық сипатта болып табылады және диссертациялық зерттеудің жалпы оң бағасын төмендетпейді. Оларды ескеру жұмыстың әдіснамалық қатаңдығын, толықтығын және дәлелділігін арттыруға, сондай-ақ клиникалық практикада қолдану құндылығын күшейтуге мүмкіндік береді.

Жауап:

Диссертациялық жұмысты жан-жақты талдағаныңыз және құнды ұсынымдарыңыз үшін алғыс білдіремін. Барлық ескертулер назарға алынды және ескерілетін болады.

Ғылыми кеңесшілер: м.ғ.д., профессор Кошеров Б.Н., PhD докторы, қауымдастырылған профессор Жунусов Е.С., м.х.ғ.д. Плэчинтэ Г.П. Ли Е.А. диссертациялық жұмысына пікір білдірді.

#### **ТАЛҚЫЛАУ:**

Талқылау барысында Ли Евгения Александровнаның ұсынған диссертациялық жұмысы жоғары ғылыми деңгейімен, таңдалған тақырыптың өзектілігімен және айқын практикалық бағыттылығымен ерекшеленетіні атап өтілді. Автор клиникалық-зертханалық және фармакоэкономикалық кешенді зерттеу жүргізген, алынған нәтижелер логикалық түрде баяндалған, статистикалық тұрғыдан негізделген және клиникалық денсаулық сақтау үшін практикалық маңызға ие.

Жұмыстың оң бағалануымен қатар, талқылау барысында нақтылауды талап ететін жекелеген аспектілерге назар аударылды.

2. Кроме того, практические рекомендации для системы здравоохранения изложены достаточно подробно, однако их реализация в реальной клинической практике может быть затруднена при отсутствии детального финансово-организационного обоснования. В этой связи целесообразно пояснить, каким образом предлагаемые рекомендации могут быть интегрированы в существующие клинические протоколы с учётом ограничений местной системы здравоохранения.

Указанные замечания носят рекомендательный характер и не снижают общей положительной оценки диссертационного исследования. Их учёт позволит повысить методологическую строгость, полноту и доказательность работы, а также её практическую ценность для применения в клинической практике.

Ответ: Благодарю Вас за детальный анализ диссертационной работы и ценные рекомендации. Все замечания приняты к сведению и будут учтены.

Научные консультанты: д.м.н., профессор Кошеров Б.Н., доктор PhD, ассоциированный профессор Жунусов Е.С., д.м.н., ассоциированный профессор Плэчинтэ Г.П. выступили с отзывом на Ли Е.А.

#### **ОБСУЖДЕНИЕ:**

В ходе обсуждения отмечено, что представленная диссертационная работа Ли Евгении Александровны отличается высоким научным уровнем, актуальностью выбранной темы и выраженной практической направленностью. Автором выполнено комплексное клинико-лабораторное и фармакоэкономическое исследование, результаты которого логично изложены, статистически обоснованы и имеют практическую значимость для клинического здравоохранения.

Наряду с положительной оценкой работы в ходе обсуждения обращено внимание на

Атап айтқанда, зерттеудің ретроспективті сипатына, пациенттердің бір өңірден алынған іріктемесіне және клиникалық топтардың ықтимал гетерогенділігіне байланысты шектеулерін неғұрлым нақты көрсету мақсатқа сай екені атап өтілді. Бұл факторларды ескеру алынған нәтижелерді дұрыс интерпретациялауға және оларды кенірек пациенттер популяциясына экстраполяциялаудың дұрыстығын арттыруға мүмкіндік беретіні көрсетілді.

Сондай-ақ, талқылау барысында ұсынылған практикалық ұсынымдардың клиникалық маңыздылығы жоғары екені айтылды, алайда оларды нақты практикада енгізу қосымша қаржылық-ұйымдастырушылық негіздемені және денсаулық сақтау жүйесінің мүмкіндіктерін ескере отырып, қолданыстағы клиникалық хаттамаларға интеграциялау тетіктерін нақтылауды талап ететіні көрсетілді.

Жалпы алғанда, ұсынылған диссертациялық зерттеу оң әсер қалдырады.

#### Дауыс беру нәтижелері:

Қолдады - 100 %

Қарсы - 0 %

Қалыс қалды - 0 %

#### ШЕШІМ:

Ли Евгения Александровнаның «Коморбидті науқастардағы COVID-19 ауруының ауыр ағымының клиникалық-зертханалық предикторлары, терапияның фармакоэкономикалық бағасы және динамикалық бақылауды оңтайландыру» тақырыбындағы диссертациялық жұмысын 8D10100 «Медицина» білім беру бағдарламасы бойынша философия докторы (PhD) ғылыми дәрежесін алу үшін рецензенттер мен кафедраның кеңейтілген отырысы мүшелерінің ескертулерін жойғаннан кейін жария қорғауға жіберу.

Төраға \_\_\_\_\_ Тәбриз Н.С.

Хатшы \_\_\_\_\_ Тайшыкова А.А.

отдельные аспекты, требующие уточнения. В частности, отмечена целесообразность более чёткого отражения ограничений исследования, обусловленных его ретроспективным характером, формированием выборки пациентов одного региона и возможной гетерогенностью клинических групп. Подчёркнуто, что учёт данных факторов позволит повысить корректность интерпретации полученных результатов и их экстраполяции на более широкую популяцию пациентов.

Также в процессе обсуждения указано, что представленные практические рекомендации обладают высокой клинической значимостью, однако их внедрение в реальную практику требует дополнительного финансово-организационного обоснования и уточнения механизмов интеграции в действующие клинические протоколы с учётом возможностей системы здравоохранения.

В целом, представленное диссертационное исследование оставляет положительное впечатление

#### Результаты голосования:

За - 100 %

Против - 0 %

Воздержались - 0 %

#### РЕШЕНИЕ:

Допустить работу соискателя Ли Евгении Александровны «Клинико-лабораторные предикторы тяжёлого течения COVID-19 у коморбидных пациентов с фармакоэкономической оценкой терапии и оптимизацией динамического наблюдения» к публичной защите на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10100 «Медицина» после устранения замечаний рецензентов и членов расширенного заседания кафедры.

Председатель \_\_\_\_\_ Тәбриз Н.С.

Секретарь \_\_\_\_\_ Тайшыкова А.А.