

**Коммерциялық емес акционерлік қоғамы  
«ҚАРАҒАНДЫ МЕДИЦИНА  
УНИВЕРСИТЕТІ»**

**27.06.2024 жылғы Ішкі аурулар  
кафедрасының кеңейген отырысының  
№11 хаттамасынан көшірме**

Төраға – Л.К. Ибраева, м.ғ.д, КеАҚ ҚМУ Ішкі аурулар кафедрасының профессоры.  
Хатшы – Д.Т. Туремуратова.

**Қатысқандар:**

Ларюшина Е.М. м.ғ.к, профессор, КеАҚ ҚМУ Ішкі аурулар кафедрасының меңгерушісі  
Ибраева Л.К. м.ғ.д, КеАҚ ҚМУ Ішкі аурулар кафедрасының профессоры.  
Бакирова Р.Е. м.ғ.д, КеАҚ ҚМУ Ішкі аурулар кафедрасының профессоры.  
Молотов-Лучанский В.Б. м.ғ.д, КеАҚ ҚМУ Ішкі аурулар кафедрасының профессоры.  
Омарова Р.А. м.ғ.д, КеАҚ ҚМУ Ішкі аурулар кафедрасының профессоры.  
Кабиева С.М. м.ғ.д, КеАҚ ҚМУ Ішкі аурулар кафедрасының профессоры.  
Нурсултанова С.Д. м.ғ.д, Ішкі аурулар кафедрасының ассоц.профессоры.  
Койгельдинова Ш.С. м.ғ.д, КеАҚ ҚМУ Ішкі аурулар кафедрасының профессоры.  
Толеуова А.С. м.ғ.к, КеАҚ ҚМУ Ішкі аурулар кафедрасының профессоры.  
Вистерничан О.А., PhD, Ішкі аурулар кафедрасының ассоц.профессоры .  
Тусупбекова К.Т. м.ғ.к, Ішкі аурулар кафедрасының ассоц.профессоры.  
Жексембаева С.О. м.ғ.к, Ішкі аурулар кафедрасының ассоц.профессоры.  
Сексенова Л.Ш., м.ғ.к, Ішкі аурулар кафедрасының ассоц. профессоры.  
Амирханова Д.Т. м.ғ.к, Ішкі аурулар кафедрасының ассоц.профессоры.  
Жусупова А.М. м.ғ.к, Ішкі аурулар кафедрасының ассоц.профессоры.  
Марченко А.Б. PhD, Ішкі аурулар кафедрасының ассоц.профессоры.  
Кафедраның барлық ПОҰ, докторанттар барлығы - 43 адам.  
Клюев Д.А. м.ғ.к., КеАҚ ҚМУ Өмір туралы ғылымдар институтының директоры.  
Кадырова И.А. PhD, КеАҚ ҚМУ Өмір туралы ғылымдар институтының аға ғылыми қызметкері.

**Некоммерческое акционерное общество  
«МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАРАГАНДЫ»**

**Выписка из протокола №11 расширенного  
заседания кафедры внутренних болезней от  
27.06.2024 г.**

Председатель – Л.К. Ибраева, д.м.н, профессор кафедры внутренних болезней НАО МУК.  
Секретарь – Д.Т. Туремуратова.

**Присутствовали:**

Ларюшина Е.М. к.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней НАО МУК.  
Ибраева Л.К. д.м.н, профессор кафедры внутренних болезней НАО МУК.  
Бакирова Р.Е. д.м.н, профессор кафедры внутренних болезней НАО МУК.  
Молотов-Лучанский В.Б. д.м.н, профессор кафедры внутренних болезней НАО МУК.  
Омарова Р.А. д.м.н, профессор кафедры внутренних болезней НАО МУК.  
Кабиева С.М. д.м.н, профессор кафедры внутренних болезней НАО МУК.  
Нурсултанова С.Д. д.м.н, ассоциированный профессор кафедры внутренних болезней  
Койгельдинова Ш.С. д.м.н, профессор кафедры внутренних болезней НАО МУК.  
Толеуова А.С. к.м.н, профессор кафедры внутренних болезней НАО МУК.  
Вистерничан О.А., PhD, ассоциированный профессор кафедры внутренних болезней  
Тусупбекова К.Т. к.м.н, ассоциированный профессор кафедры внутренних болезней  
Жексембаева С.О. к.м.н, ассоциированный профессор кафедры внутренних болезней  
Сексенова Л.Ш. к.м.н, ассоциированный профессор кафедры внутренних болезней  
Амирханова Д.Т. к.м.н, ассоциированный профессор кафедры внутренних болезней  
Жусупова А.М. к.м.н, ассоциированный профессор кафедры внутренних болезней  
Марченко А.Б. PhD, ассоциированный профессор кафедры внутренних болезней  
Сотрудники кафедры, докторанты всего 43 человека.  
Клюев Д.А. к.м.н., директор института наук о жизни НАО МУК.  
Кадырова И.А., PhD, старший научный сотрудник института наук о жизни НАО МУК.

Сорокина М.А., м.ғ.к., медициналық биофизика және информатика кафедрасының ассоц.профессоры  
Понамарева О.А., м.ғ.к., биомедицина кафедрасының ассоц.профессоры

#### **КҮН ТӘРТІБІ:**

Механцева Ирина Викторовнаның 8D10100 «Медицина» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) ғылыми дәрежесін алу үшін «Иммундық жауапты кешенді бағалау негізінде Ковид-19 ауырлығын және нәтижелерін болжау» тақырыбындағы диссертациялық жұмысын талқылау.

#### **Ғылыми кеңесшілер:**

Тургунова Людмила Геннадьевна, медицина ғылымдарының докторы, профессор, КеАҚ ҚМУ

Ахмалтдинова Людмила Леонидовна, КеАҚ ҚМУ Өмір туралы ғылымдар институтының аға ғылыми қызметкері.

#### **Шетелдік ғылыми кеңесші:**

Костинов Михаил Петрович, медицина ғылымдарының докторы, профессор, Сеченов атындағы Бірінші Мәскеу мемлекеттік медицина университеті.

#### **Рецензенттер:**

Бакирова Р.Е., м.ғ.д, КеАҚ ҚМУ Ішкі аурулар кафедрасының профессоры.

Жунусов Е.С., PhD, жұқпалы аурулар және фтизиатрия кафедрасының ассоц.профессоры .

#### **ТЫҢДАЛДЫ:**

Механцева Ирина Викторовнаның 8D10100 «Медицина» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) ғылыми дәрежесін алу үшін «Иммундық жауапты кешенді бағалау негізінде Ковид-19 ауырлығын және нәтижелерін болжау» тақырыбындағы диссертациялық жұмысы

#### **Қойылған сұрақтар:**

1. Ларюшина Е.М.

- sPD-L1 және sTREM-1 биомаркерлері олардың құнын және емханаларда қажетті зертханалық жабдықтың болуын ескере отырып, денсаулық сақтауда практикалық қолдану үшін қаншалықты қолжетімді?

Жауап: Панельдерді ғылыми мақсатта сатып алуға болады, егер бұл маркерлер диагностикалық алгоритмдер мен болжау үлгілеріне енгізілген болса, құны әдеттегі маркерлерге тең болады; Зерттеуді жүргізу үшін автоматты роботты ELISA станциясы қажет.

2. Молотов-Лучанский В.Б.

Сорокина М.А., к.м.н., ассоциированный профессор кафедры информатики и биостатистики

Понамарева О.А., к.м.н., ассоциированный профессор кафедры биомедицины

#### **ПОВЕСТКА ДНЯ:**

Апробация диссертации Механцевой Ирины Викторовны на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10100 «Медицина» на тему:

«Прогнозирование тяжести течения и исходов Covid-19 на основе комплексной оценки иммунного ответа»

#### **Научные консультанты:**

Тургунова Людмила Геннадьевна, д.м.н., профессор, НАО «МУК»,

Ахмалтдинова Людмила Леонидовна, к.м.н., старший научный сотрудник института наук о жизни НАО МУК

#### **Зарубежный научный консультант:**

Костинов Михаил Петрович, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им.И.М.Сеченова (РФ).

#### **Рецензенты:**

Бакирова Р.Е., д.м.н, профессор кафедры внутренних болезней НАО МУК.

Жунусов Е.С., PhD, ассоциированный профессор кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии.

#### **СЛУШАЛИ:**

Соискателя степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10100 Механцеву Ирину Викторовну, которая представила диссертационную работу на тему: «Прогнозирование тяжести течения и исходов Covid-19 на основе комплексной оценки иммунного ответа»

#### **Заданные вопросы:**

1. Ларюшина Е.М.

- Насколько доступны биомаркеры sPD-L1 и sTREM-1 для практического применения в здравоохранении, учитывая их стоимость и доступность необходимого лабораторного оборудования в клиниках?

Ответ: Панели доступны для приобретения в научных целях, при включении данных маркеров в диагностические алгоритмы и модели прогнозирования стоимость будет доступной и равнозначной рутинным маркерам. Для проведения исследования необходима автоматическая роботизированная ИФА-станция.

2.Молотов-Лучанский В.Б.

- «Ерте» және «ұзақ мерзімді» өлім-жітім терминдері қаншалықты негізделген?

- «Ерте» және «ұзақ мерзімді» өлім терминдері нені білдіреді?

- Ұзақ мерзімді перспективада өлімге әкелетін нәтиже қалай анықталады? Науқастар неден қайтыс болды?

- Клиникалық дәрігер үшін болжамдық модельдердің құндылығы?

Жауаптары:

- «Ерте» және «ұзақ мерзімді» өлім-жітім терминдерін пайдалану COVID-19-мен ауыратын науқастардың өлімін талдау контекстінде негізделген, өйткені бұл санаттар өлімнің орын алған уақыт кезеңдерін ажыратуға және себептерін талдауға мүмкіндік береді. Соған жетелейді. Бұл терминдер әлем әдебиетінде қолданылады.

- «Ерте өлім» - COVID-19 30 күн ішінде болатын өлім. «Ұзақ мерзімді өлім» COVID-19-дан кейін бір жылға дейін болатын өлімді білдіреді.

- Жазылғаннан кейін біз клиникалық тексеру, емделушіден сұхбат алу және электронды денсаулық паспортының деректерін талдау негізінде шығарылған науқастарды бақылап отырдық. Ерте өлімнің құрылымы: жүрек-өкпе жеткіліксіздігі (77%) және церебральды ісіну (23%); кеш өлім құрылымында жүрек-өкпе жеткіліксіздігі басым (80%), ми ісінуі сирек (10%), басқа себептерден болатын өлім 10% құрады.

- Әзірленген болжамды модельдер пациенттің өмір сүру ықтималдығын дәл және жеке бағалай алады, бұл медициналық араласу стратегияларын жақсартады, ресурстарды бөлуді оңтайландырады және COVID-19 ауыр түрлерін емдеудің тиімділігін арттырады. Өлім қаупін ерте анықтау, пациенттердің стратификациясын жақсарту және терапияны таңдауға көмектесу үшін онлайн-калькуляторды клиникалық тәжірибеге енгізуге болады. Бұған қоса, бұл калькулятор науқастарды емдеу иерархиясына сәйкес триажды және қадағалау стратегияларын анықтауды жеңілдететін науқастарды тәуекел деңгейлеріне жіктеуге көмектеседі.

2. Сорокина М.А.

- Үлгі өлшемін есептеу үшін қандай үлгі өлшемі калькуляторын пайдаланасыз? Есептеу үшін қандай формуланы қолданғаныңызды көрсетіңіз?

- Тәуекелдердің барлығы бір шамада болғаны сізді алаңдатпай ма?

- Насколько оправданы термины «ранняя» и «отдаленная» смертность?

- Что подразумевается под терминами «ранняя» и «отдаленная» смертность?

- Как диагностирован диагноз летального исхода в отдаленном периоде? От чего умирали больные?

- Ценность прогностических моделей для клинического доктора?

Ответы:

- Использование терминов «ранняя» и «отдаленная» смертность оправдано в контексте анализа летальных исходов у пациентов с COVID-19, поскольку эти категории позволяют различать временные периоды, в которые наступает смерть, и анализировать причины, ведущие к ней. Данные термины используются в мировой литературе.

- «Ранняя смертность» - случаи смерти, происходящие в течение 30 дней после COVID-19. «Отдаленная смертность» - случаи смерти, происходящие до одного года после COVID-19.

- После выписки мы осуществляли мониторинг выписавшихся пациентов на основании клинического осмотра, интервьюирования пациентов, анализа данных электронного паспорта здоровья. Структуру ранней смертности составили: сердечно-легочная недостаточность (77%) и отек головного мозга (23%); в структуре поздней смертности преобладала сердечно-легочная недостаточность (80%), реже отек головного мозга (10%), смерть от других причин составила 10%.

- Разработанные модели прогнозирования смогут точно и индивидуально оценивать вероятность выживания пациента, что позволит улучшить стратегии медицинского вмешательства, оптимизировать распределение ресурсов и повысить эффективность лечения тяжелых форм COVID-19. Онлайн-калькулятор может быть внедрен в клиническую практику для раннего выявления риска смертности, улучшения стратификации пациентов и помощи в выборе терапии. Кроме того, данный калькулятор может помочь классифицировать пациентов по уровням риска, что облегчит надлежащее распределение пациентов по иерархии лечения и определение стратегий наблюдения.

2. Сорокина М.А.

- Какой Sample size калькулятор Вы используете для расчета объема выборки? Конкретизируйте какую формулу Вы использовали для расчета?

- Вас не смущает, что все отношения риска были около единицы?

- В модели прогнозирования отдаленной смертности у маркера «СРБ» Отношение рисков

- «СРБ» маркері үшін ұзақ мерзімді өлім-жітімді болжауға арналған модельде тәуекел коэффициенті статистикалық маңызды ма және сенімділік аралығы біреуін қамтиды ма?

Жауаптары:

- Таңдама көлемін есептеу үшін Kotrlik J., Higgins C. (2001). Organizational research: Determining appropriate sample size in survey research appropriate sample size in survey research // Information technology, learning, and performance journal. Қай формула қолданылғанын «Материалдар мен әдістер» бөлімінде түсіндіреміз.

- Барлық маркерлердің статистикалық маңызды р-деңгейі бар, түзетілген тәуекел коэффициенттері биомаркер деңгейлерінің 10 пг/мл жоғарылауы үшін көрсетілген.

- Маркер статистикалық маңызды, дегенмен сенімділік интервалдарын көрсетуде қате бар, біз үлгідегі бұл қатені жоямыз.

3.Кадырова И.А.

- Зерттеу тобында вакцинацияланған адамдар болды ма? Науқастар бақылау кезеңінде аурудың жедел кезеңінен кейін егілді ме?

- Эндотелин-1 қалыпты мәндері қандай?

- Эндотелин-1 параметріне әсер етуі мүмкін ілеспелі жағдайларды ескердіңіз бе?

- Өліммен аяқталатын науқастар мен тірі қалғандардағы эндотелин-1 деңгейінде қандай айырмашылықтар бар?

- Науқас жедел ауруының қай күні ауруханаға жатқызылды?

- COVID-19 пандемиясынан тыс практикалық маңызы бар ма?

- ROC талдауы үшін қисық астындағы аудандар қалай салыстырылды?

- Айқас валидацияға қандай іріктеу көлемі қатысты?

-Науқастарды емдеуде глюкокортикостероидтар қолданылды ма? Бұл алып тастау критерийі болды ма?

Жауаптары:

- Зерттеу кезінде барлық науқастарға вакцина салынбаған. Бір жыл ішінде субъектілердің 4,4%-ы егілді.

- Әртүрлі өндірушілердің әртүрлі ELISA жинақтары әртүрлі шикізат пен әдістерді қолдануға байланысты әртүрлі өлшем мәндеріне ие болуы мүмкін. Эндотелин-1 үшін осы жинаққа арналған нұсқаулық анықтау диапазонын көрсетеді: 6,17-500 пг/мл, ал іс жүзінде сау еріктілерден алынған үлгілерді бағалау кезінде диапазон 8,5-45,1 пг/мл болды.

статистически значимо, а доверительный интервал включает единицу?

Ответы:

- Для расчета объема выборки была использована формула из статьи Kotrlik J., Higgins C. (2001). Organizational research: Determining appropriate sample size in survey research appropriate sample size in survey research // Information technology, learning, and performance journal. Мы уточним в разделе «Материалы и методы» какая формула использовалась.

- Все маркеры имеют статистически значимый уровень, скорректированное отношение рисков указано при увеличении уровня биомаркеров на 10 пг/мл.

- Маркер статистически значим, однако в указании доверительных интервалов опечатка, мы устраним данную ошибку в модели.

3.Кадырова И.А.

- В исследуемой когорте были ли вакцинированные? Вакцинировались ли пациенты после острой фазы заболевания за период наблюдения?

- Назовите нормальные значения эндотелина-1?

- Учитывали ли вы коморбидные состояния, которые могли повлиять на параметр эндотелина-1?

- Какие различия по уровню эндотелина-1 у пациентов с летальным исходом и выжившими?

- На какой день острого заболевания пациента проходила госпитализация пациента?

- Практическая значимость вне пандемии COVID-19?

- Каким образом сравнивали площади под кривой для ROC-анализа?

- Какой объем выборки участвовал в кросс-валидации?

- Применялись ли глюкокортикостероиды в лечении пациентов? Было ли это критерием исключения?

Ответы:

- На момент исследования все пациенты были не вакцинированы. В течение года вакцинировались 4,4% исследуемых.

- Разные наборы ИФА от разных производителей могут иметь разные значения измерений из-за использования разного сырья и методов. В инструкции к данному набору для эндотелина-1 указан диапазон обнаружения: 6,17-500 пг/мл, а также при оценке образцов практически здоровых добровольцев диапазон составил 8,5-45,1 пг/мл.

- Да, учитывали, индекс коморбидности Чарлсона был включен в модели прогнозирования.

- Медиана эндотелина-1 была выше в группе 30-дневной смертности, эта группа имела

- Иә, біз оны ескердік, болжау үлгілеріне Чарльсонның ілеспе ауруының индексі енгізілді;

- 30 күндік өлім тобында орташа эндотелин-1 жоғары болды, бұл топта статистикалық маңызды айырмашылықтар болды. Бір жыл ішінде тірі қалған және қайтыс болған науқастар арасында статистикалық маңызды айырмашылықтар болған жоқ.

- Аурудың алғашқы белгілері басталған сәттен бастап ауруханаға жатқызудың орташа ұзақтығы 7-10 күн.

- Біздің модельдер вирустық этиологияның басқа да жіті респираторлық инфекцияларымен ауыратын науқастарда ерте және ұзақ мерзімді болжам жасау үшін пайдаланылуы мүмкін, өйткені бұл аурулардың патогенезі мен микробиологиясы жағынан белгілі бір ұқсастықтары бар.

- Қысық астындағы аудандар Harell C-индексі арқылы салыстырылды.

- Барлық деректер оқыту үшін де, модельді сынау үшін де пайдаланылды, бұл бағалауды сенімдірек етеді

- COVID-19-мен ауыратын барлық науқастар коронавирустық инфекцияны диагностикалау және емдеу хаттамасына сәйкес ем алды, қажет болған жағдайда глюкокортикостероидтар қолданылды. Ауруханаға жатқызылғанға дейін жоғары дозада глюкокортикостероидты терапия қабылдаған пациенттер зерттеуден шығарылды.

#### 4. Кабиева С. М.

– Әлем әдебиетінде осы маркерлердің кешенін пайдаланған осындай туындылар болды ма?

- Сіз лимфопенияны қатар жүретін аурулар индексімен байланыстырдыңыз ба?

Жауаптары:

- Зерттелетін маркерлер бұрын болжау модельдерінде пайдаланылмаған.

– Жоқ, бұл біздің зерттеуіміздің мақсаты емес еді.

#### 5. Понамарева О.А.

- Болжау модельдерінде белгілі өлім белгілерін қолдану қаншалықты заңды?

- Эндотелин-1 шекті нүктеден жоғарылағанда өлім қаупі қалай артады?

Жауаптары:

- Бұл белгілі маркерлер өлімді болжау үшін пайдаланылды, бірақ статистикалық маңызды емес.

- ROC талдауын қолдана отырып, біз Йоден индексін және оңтайлы шекті нүктені есептедік: 153,03 пг/мл-ден жоғары. Біз өлім

статистически значимые отличия. Между выжившими и умершими в течение года пациентами статистически значимых различий не было выявлено.

- Средний срок госпитализации от начала появления первых симптомов заболевания – 7-10 дней.

- Наши модели могут быть применены для раннего и отдаленного прогнозирования у пациентов с другими острыми респираторными инфекциями вирусной этиологии, так как эти заболевания имеют определенное сходство с точки зрения патогенеза и микробиологии.

- Площади под кривой сравнивали с помощью C-индекса Харелла.

- Все данные использовались как для обучения, так и для тестирования модели, что делает оценку более надежной

- Все пациенты с COVID-19 получали лечение согласно протоколу диагностики и лечения коронавирусной инфекции, при необходимости применялись глюкокортикостероиды. Из исследования были исключены пациенты, получавшие терапию глюкокортикостероидами в высоких дозах до госпитализации.

#### 4. Кабиева С.М.

- Были ли в мировой литературе подобные работы с использованием комплекса данных маркеров?

- Проводили ли вы корреляцию лимфопении с индексом коморбидности?

Ответы:

- Исследуемые маркеры не использовались ранее в моделях прогнозирования.

- Нет, это не было задачей нашего исследования.

#### 5. Понамарева О.А.

- Насколько правомочно использовать общеизвестные маркеры смертности в моделях прогнозирования?

- Как возрастает риск смертности при повышении эндотелина-1 выше точки отсечения?

Ответы:

- Данные общеизвестные маркеры использовались для прогнозирования смертности, но не были статистически значимы.

- Используя ROC-анализ мы рассчитали индекс Йодена и оптимальную точку отсечения: выше 153,03 пг/мл. Мы не изучали во сколько возрастает риск смертности выше точки отсечения.

**ВЫСТУПИЛИ:** Молотов-Лучанский В.Б., Бачева И.В., Ларюшина Е.М. с предложением рекомендовать диссертационную работу к защите с устранением замечаний (ППС, рецензентов). Проголосовали:

қаупінің шекті нүктеден қаншалықты жоғарылайтынын зерттеген жоқпыз.

**СӨЙЛЕГЕНДЕР:** Молотов-Лучанский В.Б., Бачева И.В., Ларюшина Е.М. ескертулерді (оқытушылар құрамы, рецензенттер) алып тастай отырып, диссертациялық жұмысты қорғауға ұсыну ұсынысымен.

Дауыс берді:

«үшін» - 41

«Қарсы» - 0

«қалыс қалды» - 2.

**ШЕШІМІ:**

Тақырыптың тақырыбын «Иммундық жауапты кешенді бағалау негізінде Ковид-19 ауырлығы мен нәтижелерін болжау» дегенді «COVID-19-дан кейінгі ерте және кеш өлімді болжаудағы иммундық жауап пен эндотелий дисфункциясының маркерлері». Өтініш беруші И.В.Механцеваға жұмыс істеуге рұқсат етіңіз. 8D10100 «Медицина» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) ғылыми дәрежесін алу үшін «COVID-19-дан кейінгі ерте және ұзақ мерзімді өлімді болжаудағы иммундық жауап пен эндотелий дисфункциясының маркерлері» рецензенттер ескертпелерін түзетуден кейін.

«За» - 41

«Против» - 0

«Воздержались» - 2.

**РЕШЕНИЕ:**

Рекомендовано изменить название темы с «Прогнозирование тяжести течения и исходов Covid-19 на основе комплексной оценки иммунного ответа» на «Маркеры иммунного ответа и эндотелиальной дисфункции в прогнозировании ранних и отдаленных летальных исходов после COVID-19». Допустить работу соискателя Механцевой И.В. «Маркеры иммунного ответа и эндотелиальной дисфункции в прогнозировании ранних и отдаленных летальных исходов после COVID-19» к публичной защите на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10100 «Медицина» после исправлений замечаний рецензентов.

Төрайым/Председатель,  
м.ғ.д, КеАҚ ҚМУ Ішкі аурулар  
кафедрасының профессоры/профессор  
кафедры внутренних болезней

Хатшы/секретарь

Ибраева Л.К.

Турмуратова Д.Т.

