

**«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті»
КеАҚ жанындағы «6D110100-8D10102 - Медицина» мамандығы
бойынша Диссертациялық кеңес мүшелерінің 2025 жылғы 17
қыркүйектегі №8 хаттамамен бекітілген Жалпы медицина жөніндегі
Сараптамалық кеңестің « Ақтөбе қаласының провизорлық
стационарларында COVID-19 пандемиясына дейінгі және кезіндегі
бактерияға қарсы препараттарды тұтынудың ұтымдылығын кешенді
бағалау» тақырыбындағы диссертациясы бойынша Балапашева
Әйгерім Алдиярқызының ескертулерін жою туралы
қорытындысы**

4-тармақ. Диссертациядағы ғылыми жаңалық принципін сақталуы, негізгі ғылыми нәтижелер

Зерттеудің ғылыми жаңалығы ретінде автор осыларды ұсынады:

1. Алғаш рет, Ақтөбе қаласының провизорлық стационарында COVID-19 пандемиясына дейінгі және кезінде (2019-2020 жж.) тұтынылған бактерияға қарсы препараттарға АТС/DDD - әдістемесі бойынша ретроспективті фармакоэпидемиологиялық бағалау жүргізілген.

2. Алғаш рет, Ақтөбе қаласының провизорлық стационарында COVID-19 пандемиясына дейінгі және кезінде (2019-2020 жж.) тұтынылған бактерияға қарсы препараттарға АВС/VEN - талдауы бойынша ретроспективті клиникалық-экономикалық талдау жүргізілген.

3. Алғаш рет, Ақтөбе қаласының провизорлық стационарында COVID-19 пандемиясына дейінгі және кезінде (2019-2020 жж.) тұтынылған бактерияға қарсы препараттарға ДДҰ АWaRe жіктемесі бойынша талдау жүргізілген.

Бұл жерде жүргізілген зерттеу нәтижелерінің ғылыми жаңалығы нақты көрсетілмеген.

Аталған тұжырымдар жүргізілген зерттеу жұмысының нәтижелеріне негізделген, диссертацияда жан-жақты дәлелденіп, сипатталған. Дегенмен, бұл тұжырымдарда ғылымның дамуына қосылған ғылыми жаңалық нақты көрсетілмеген.

Зерттеу жұмысының ғылыми жаңалығын талдау барысында келесі сұрақтар туындады: «Алғаш рет жүргізілді» деген тіркес сөзі ғылыми жаңалық екенін дәлелдемейді:

1. Бұрыннан кеңінен қолданылып келе жатқан әдістерді (АТС/DDD, АВС/VEN, АWaRe) пайдалану кезінде; бұл зерттеу аналитикалық сипатқа ие болғанымен, **онда жаңа заңдылықтар, әдістер немесе тәсілдер жоқ.**

Жауап: Автор зерттеудің ғылыми жаңалығының тұжырымдамасын қайта нақтылап, кеңейтті. Негізгі екпін «алғаш рет жүргізілді» деген формальды тұжырымнан стационар жағдайында бактерияға қарсы препараттарды ұтымды қолдануды бағалаудың сапалық тұрғыдан жаңа деңгейін қамтамасыз ететін интеграцияланған аналитикалық құралдарды әзірлеу және апробациялауға ауыстырылды. Жұмыста кеңінен апробациядан өткен талдау әдістері (АТС/DDD, АВС/VEN, АWaRe) қолданылды, ал зерттеудің ғылыми

жаңалығы осы әдістер негізінде антибиотикотерапияны көпөлшемді сандық тұрғыдан бағалауға мүмкіндік беретін кешенді интегралдық көрсеткіштерді анықтау арқылы кеңейтілді.

Зерттеу аясында бактерияға қарсы препараттарды қолданудың ұтымдылығын бағалауға арналған интегралдық көрсеткіш - **Rational Use Index (RUI)** әзірленді, ол DDD көрсеткіштерін, ABC/VEN талдауының нәтижелерін және AWaRe жіктемесіне сәйкес тұтыну құрылымын біріктіреді.

ATC/DDD, ABC/VEN және AWaRe талдауларын дәстүрлі түрде жеке қолданудан айырмашылығы, ұсынылған индекс антибиотиктерді тұтыну қарқындылығын, экономикалық жүктемені және ДДҰ белгілеген ұтымды қолданудың жаһандық бағдарларына сәйкестігін бір мезгілде бағалауға мүмкіндік беретін бірыңғай аналитикалық құрал болып табылады. Осылайша, фрагментарлық бағалаудан мониторингтің интегралдық моделіне көшу қамтамасыз етіледі. Қолжазбаның толықтырылған нұсқасында аталған нәтижелер **3.3.1 «Rational Use Index (RUI) индексін қолдана отырып, бактерияға қарсы препараттарды қолдану тиімділігінің интегралдық бағасының нәтижелері» бөлімінде енгізілді.**

2. Зерттеу материалы шектеулі (жеке бір стационар немесе бір қала шеңберінде); Ақтөбеде осындай жағдайларды зерттеу алғаш рет зерттелгенімен, ғылыми зерттеу нақты бір стационар шеңберінде жүргізілген. Зерттеу жұмысының практикалық маңызы бар, бірақ **ғылыми маңызы шектеулі**. Жергілікті деректерге жалпы қорытынды жасау дұрыс емес, ал басқа аймақтармен/елдермен салыстырмалы талдау немесе ерекше заңдылықтарды анықтамайынша ғылыми жаңалықтың құндылығы төмен.

Жауап. Зерттеу материалдары бастапқы кезеңде шын мәнінде Ақтөбе қаласындағы бір стационар ШЖҚ «Ақтөбе медициналық орталығы» МКК шегінде ұсынылған болатын. Рецензенттің ескертпесін ескере отырып, зерттеу дизайны кеңейтілді: **аналитикалық іріктемеге қосымша ретінде Ақтөбе қаласындағы ШЖҚ «Облыстық клиникалық инфекциялық ауруханасы» МКК деректері де енгізілді.**

Осының нәтижесінде зерттеу бір қала деңгейінде көпорталықты сипатқа ие болып, әртүрлі бейіндегі екі стационарларды (көпбейінді стационар және мамандандырылған инфекциялық стационар) қамтыды, бұл жұмыстың репрезентативтілігін және талдамалық тереңдігін едәуір арттырды. Іріктемені кеңейту мыналарға мүмкіндік берді: әртүрлі клиникалық бейіндегі мекемелерде бактерияға қарсы препараттарды тұтыну құрылымына салыстырмалы талдау жүргізуге; антибиотиктік жүктемедегі айырмашылықтарды (100 төсек-күнге шаққандағы DDD) анықтауға; сатып алу мен тағайындаудың фармакоэкономикалық параметрлерін салыстыруға; антибиотиктерді қолдану құрылымын ДДҰ-ның AWaRe жіктемесіне сәйкес талдауға; антибиотикотерапияның ұтымдылығының жергілікті фармакотерапиялық үрдістері мен ерекшеліктерін анықтауға.

Кеңейтілген талдау нәтижелері **3-тарауда «Өз зерттеулерінің нәтижелері», келесі бөлімдерде: 3.1 «ATC/DDD - әдістемесі бойынша тұтынылған бактерияға қарсы препараттарды бағалаудың нәтижелері»;**

3.2 «ABC/VEN - әдістемесі бойынша тұтынылған бактерияға қарсы препараттарды талдауының нәтижелері»; 3.3 «ДДҰ AWaRe жіктелмесі бойынша тұтынылған бактерияға қарсы препараттарды талдауының нәтижелері» егжей-тегжейлі ұсынылған.

3. Ғылыми фактілер немесе тұжырымдамалар жеткілікті түрде нақты көрсетілмеген: **жана заңдылықтар немесе трендтер анықталмаған; жана критерийлер, классификациялар, көрсеткіштер немесе әдістер ұсынылмаған; алынған мәліметтердің пандемия жағдайындағы антибиотиктерді тұтыну туралы бар тұжырымдар қалай өзгергендігі көрсетілмеген.**

Жауап. Ғылыми фактілер мен тұжырымдамалық қорытындылардың жеткіліксіз нақтылануы туралы ескерту қабылданды және ескерілді. Диссертациялық жұмыстың қайта өңделген нұсқасында Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы ұсынған AWaRe жіктелмесін пайдалана отырып, COVID-19 пандемияға дейінгі (2019 ж.) және пандемия кезеңіндегі (2020 ж.) екі стационарда бактерияға қарсы препараттарды госпитальдық тұтынуға қосымша салыстырмалы жүйелі бағалау жүргізілді. Бұрын жүргізілген сипаттамалық зерттеулерден айырмашылығы, бұл жұмыс эпидемиологиялық дағдарыс жағдайында антибиотиктерді тұтынудың тұрақты құрылымдық заңдылықтарын анықтауға бағытталған.

Зерттеу барысында отандық стационарлық тәжірибеде бұрын сипатталмаған, COVID-19 пандемиясы кезеңінде стационар бейініне қарамастан антибиотикотерапия құрылымының «Watch» тобы препараттары жағына қарай тұрақты ығысуының орнықты үрдісі анықталды. 2019–2020 жж. «Watch» санатындағы антибиотиктердің үлесі көпбейінді стационарда 72,4–75,2%, ал инфекциялық стационарда 57,1–57,9% құрағаны көрсетілді. Бұл ретте ДДҰ-ның «Watch» тобы үшін нысаналы көрсеткіші 30%-дан аспауы тиіс; ал «Access» тобы препараттарының үлесі тиісінше 24,8–27,6% және 42,1–42,9% деңгейінде қалып, ұсынылатын көрсеткіш кемінде 60% болуы қажет.

Алғаш рет пандемияға байланысты антибиотиктерді тұтынудың құрылымдық теңгерімсіздігі көрсетілді, ол кең спектрлі, бақылаудағы антибиотиктердің басым болуымен және негізгі терапия («Access») үлесінің бір мезгілде төмендеуімен сипатталды. Бұл үрдіс жекелеген ауытқу ретінде емес, дағдарыс кезеңіне тән тұрақты заңдылық ретінде қарастырылады.

AWaRe нысаналы параметрлерінен тұтыну құрылымының ауытқуы эпидемиологиялық дағдарыстар жағдайында антибиотикке төзімділіктің жедел қалыптасуының индикаторы ретінде қарастырылуы мүмкін екені көрсетілді. Алынған қорытындылардың маңыздылығы мен ғылыми негізділігі диссертацияны PhD дәрежесіне қорғағаннан кейін зерттеу нәтижелерінің халықаралық рецензияланатын ғылыми журнал - *Frontiers in Pharmacology* (Impact Factor 4,8) басылымында жариялануымен расталады: «Comparative assessment of antibacterial drugs used at the hospital level before and during COVID-19, according to the WHO AWaRe classification» (Balapasheva AA, Smagulova GA, Mussina AZ, Dilmagambetov DS,

Yermekbayeva KZ, Kelimberdiev MS, Kulnazarova MS, Balymbetova LS, Ziganshina LE. Front Pharmacol. 2025;16:1642830. doi: 10.3389/fphar.2025.1642830; PMID: 40959455; PMCID: PMC12433970).

4. Клиникалық нәтижелермен байланыс жоқ, жұмыс тұтыну мен шығындарға бағытталған, бірақ оның емдеу нәтижелеріне қалай әсер еткені көрсетілмеген: **емдеу нәтижелері, антибиотиктерге төзімділік, госпитализация ұзақтығы, асқынулар жиілігі және т.б. клиникалық тиімділік немесе микробиологиялық төзімділік талданбаса, жұмыстың ғылыми құндығы болмайды.**

Жауап. Ескертулерді ескере отырып, осы зерттеу шеңберінде бактерияға қарсы препараттарды тұтыну мен шығындарды бағалаумен шектелмей, клиникалық нәтижелердің кешенді талдауы жүргізілді. Зерттеуге 2020 жылы Ақтөбе қаласының екі стационарында: ШЖҚ «Ақтөбе медициналық орталығы» МКК және ШЖҚ «Облыстық клиникалық инфекциялық ауруханасы» МКК COVID-19-мен байланысты пневмония диагнозымен ауруханаға жатқызылған пациенттердің стационарлық медициналық карталары енгізілді. Бактерияға қарсы препараттарды қолданудың ұтымдылығын сараптамалық бағалау мақсатында Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2019 жылғы 6 мамырдағы № ҚР ДСМ-67 «Дәрілік заттарды ұтымды қолдануды бағалау қағидаларын бекіту туралы» бұйрығына қосымшаларға сәйкес әзірленген «Антибиотикотерапияны сараптамалық бағалау парағы» қолданылды.

Сонымен қатар инфекциялық үдерістің клиникалық белгілерінің болуы, қанның жалпы талдауындағы қабыну көрсеткіштері (лейкоцитоз, эритроциттердің шөгу жылдамдығының жоғарылауы, С-реактивті ақуыз деңгейінің жоғарылауы, лейкоцитарлық формуланың солға ығысуы), пациенттердің клиникалық және антропометриялық сипаттамалары, қатар жүретін аурулардың құрылымы, аурушандық құрылымы, өлім-жітім көрсеткіші, зертханалық-диагностикалық зерттеулер нәтижелері, антибиотиктерді тағайындау жиілігі мен қолдану ұзақтығы, сондай-ақ микробиологиялық зерттеудің жүргізілу фактісі және оның нәтижелері ескерілді. Микробиологиялық зерттеу болған жағдайда бөлінген микроорганизмнің штаммы мен титрі, сондай-ақ оның тағайындалған бактерияға қарсы препараттарға сезімталдығы (сезімталдық – S, резистенттілік – R) AMRcloud платформасына сәйкес бағаланды.

Осыған сәйкес, зерттеу қорытындысы бойынша антибиотикотерапияны қолданудың ұтымдылығы немесе ұтымсыздығы анықталды. Антибиотикотерапияны сараптамалық бағалау Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің клиникалық хаттамаларына сәйкес жүргізілді, атап айтқанда: «Ересектердегі ауруханадан тыс пневмонияны диагностикалау және емдеу» клиникалық хаттамасы (2017 жылғы 5 қазандағы № 29) және Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің 2020 жылғы 15 шілдедегі № 106 бұйрығымен бекітілген «Ересектердегі коронавирустық инфекцияны (COVID-19) диагностикалау және емдеу» клиникалық хаттамасы.

Жүргізілген зерттеу нәтижесінде стационарлар арасында клиникалық нәтижелердің айырмашылықтары анықталды, бұл пациенттердің жағдайының ауырлық дәрежесіндегі айырмашылықтармен, микробтық резистенттілік бейінімен және пациенттерді маршрутизациялау ерекшеліктерімен байланысты болуы мүмкін. Зерттелген стационарларда госпитализация ұзақтығы 3-тен 18 тәулікке дейін өзгерді. Стационарлық емдеу ұзақтығының медианасы 8,3 тәулікті құрады (квартильаралық аралық: Q1=4,0; Q3=10,0), бұл көрсеткіштің аталған интерквартильдік диапазонда шоғырлануымен сипатталатын вариабельділігін көрсетеді.

Ақтөбе медициналық орталығында тыныс жеткіліксіздігінің (ТЖ) жеңіл ауырлықты 0–I дәрежесі бар пациенттер басым болды – 48%, бұл аурудың жеңілірек ағымын көрсетеді; ТЖ орташа ауырлықтағы I–II дәрежесі 25%, ауыр ауырлықтағы II–III дәрежесі 27% пациентте тіркелді. Ақтөбе облыстық клиникалық инфекциялық ауруханасында ауырлық құрылымы өзгеше болды: ТЖ I–II дәрежесі басым – 53%, ал ТЖ 0–I дәрежесі 32%, ТЖ II–III дәрежесі 15% құрады, бұл аурудың орташа ауыр ағымы бар пациенттердің үлесінің жоғары екенін көрсетеді. Алынған нәтижелер диссертацияның **«3.3.2 Ақтөбе қаласындағы провизорлық стационарларында 2020 жылы емделген пациенттердің стационарлық медициналық карталарын талдау нәтижелері»** бөлімінде ұсынылған.

Клиникалық нәтижелердің антибиотикотерапиямен байланысы микробиологиялық деректермен расталады. Екі стационарда да госпитальдық грамтеріс флора мен стафилококктардың басымдығы анықталды, алайда антибиотикке төзімділік деңгейі мен бейіні едәуір ерекшеленді. Инфекциялық стационарда *Enterobacteriaceae* және *Pseudomonas aeruginosa* мультирезистентті және экстремалды резистентті (MDR/XDR) штаммдарының айналымы тіркелді, бұл резервтік антибиотиктерді жиі қолданумен, біріктірілген терапиямен және эмпирикалық ем жүргізу мүмкіндіктерінің шектеулілігімен байланысты болды.

Керісінше, көпбейінді стационарда ESBL өндіретін энтеробактериялардың жоғары таралуына қарамастан, *P. aeruginosa*-ның негізгі антипсевдомонадтық препараттарға сезімталдығы сақталды, бұл міндетті микробиологиялық бақылау жағдайында эмпирикалық терапия жүргізуге мүмкіндік берді. Алынған деректер диссертацияның **«3.3.2 Ақтөбе қаласындағы провизорлық стационарларында 2020 жылы емделген пациенттердің стационарлық медициналық карталарын талдау нәтижелері»** бөлімінде ұсынылған.

Осылайша, зерттеуде госпитализация ұзақтығын, тыныс жеткіліксіздігінің дамуын және өлім-жітімді қоса алғанда, негізгі клиникалық нәтижелердің кешенді талдауы жүргізілді, сондай-ақ антибиотикке төзімділік бейінін ескере отырып, Қазақстан Республикасының клиникалық хаттамаларына сәйкес бактерияға қарсы терапияны қолданудың ұтымдылығы бағаланды. Алынған нәтижелер антимиқробтық терапия сипаттамалары, антибиотикке төзімділік деңгейі және COVID-19-мен байланысты пневмониясы бар пациенттердегі клиникалық нәтижелер арасында өзара

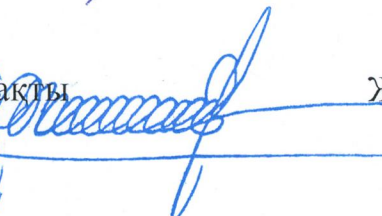
байланыс бар екенін көрсетеді, бұл емдеу тиімділігін арттыру және ауру болжамын жақсарту үшін бактерияға қарсы препараттарды ұтымды қолданудың маңыздылығын растайды.

Диссертациялық кеңестің төрағасы,
м.ғ.д., профессор



С.К.Саханова

Диссертациялық кеңестің тұрақты
шетелдік мүшесі,
м.ғ.д., профессор



Ж.А.Ризаев

Диссертациялық кеңестің
ғалым хатшысы,
PhD, қауым. профессор



А.Аманжолқызы