

«ҚАРАҒАНДЫ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КеАҚ

Философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін ұсынылған диссертациялық
жұмыстың

АННОТАЦИЯСЫ

**«Жедел цереброваскулярлық аурулар кезіндегі қан плазмасы
метаболиттері өзгерістерінің диагностикалық мәні»**

Білім беру бағдарламасы: 8D10100 - «Медицина»

Орындаушы: Шаяхметова Елена Валерьевна

Ғылыми кеңесшілер:

Григолашвили Марина Арчиловна - м.ғ.к., қауымдастырылған профессор,
«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ неврология, психиатрия және
реабилитология кафедрасының меңгерушісі

Клюев Дмитрий Анатольевич - м.ғ.к., қауымдастырылған профессор,
«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ ғылыми жұмыс жөніндегі
проректоры

Шетелдік ғылыми кеңесші:

Касаткин Дмитрий Сергеевич - м.ғ.д., Ресей Федерациясы Денсаулық сақтау
министрлігінің Ярославль мемлекеттік медицина университеті жоғары білім
беру федералдық мемлекеттік бюджеттік білім беру мекемесінің медициналық
генетика және нейрохирургия курсы бар жүйке аурулары кафедрасының
профессоры, Ярославль қ., Ресей Федерациясы

Тақырыптың өзектілігі.

Жедел цереброваскулярлық аурулар (ЖЦВА) бүкіл әлемде өлім-жітім мен мүгедектіктің жетекші себептерінің бірі болып қала береді. Қазіргі эпидемиологиялық зерттеулердің деректері бойынша жыл сайын инсульттің шамамен 12 млн жаңа жағдайы тіркеледі, ал инсультті өткерген адамдардың жалпы саны 94 млн-ға жетеді. Жыл сайын 7 млн-нан астам адам инсульттен қайтыс болады, ал аурудың жалпы ауыртпалығы мүгедектікке түзетілген 160 млн өмір жылынан (DALYs) асады [1, 2].

Қазіргі медицина жетістіктеріне қарамастан, соңғы онжылдықтарда инсульттің жаһандық ауыртпалығының артуы байқалады: 1990 жылдан 2021 жылға дейін сырқаттанушылық 70%-ға, өлім-жітім 44%-ға, ал мүгедектікке түзетілген өмір жылдарының саны (DALYs) 32%-ға артты. Мәселенің ерекше маңыздылығы өмір бойы инсульттің даму қаупінің 25%-ға дейін жетуімен, сондай-ақ еңбекке қабілетті жастағы адамдардың да осы ауруға шалдығуымен байланысты.

Нейровизуализация әдістерінің кеңінен енгізілуіне қарамастан, аурудың алғашқы сағаттарында ишемиялық инсульттің ерте диагностикасы әлі де күрделі мәселе болып қалып отыр, әсіресе компьютерлік томографияда өзгерістер анықталмаған және инсультті имитациялайтын жағдайлар болған кезде [3, 4]. Қазіргі уақытта жедел цереброваскулярлық аурулардың ерте және ажыратпалы диагностикасының дәлдігін арттыруға мүмкіндік беретін қолжетімді зертханалық маркерлер жоқ [5].

Осыған байланысты церебралдық ишемия кезіндегі ерте патобиохимиялық үдерістерді көрсететін метаболикалық өзгерістерді, атап айтқанда аминқышқылдарының профилін зерттеу жаңа диагностикалық тәсілдерді әзірлеудің перспективалы бағыты болып табылады.

Инсульттің аса ерте кезеңіндегі метаболикалық өзгерістерді зерттеу ерекше клиникалық қызығушылық тудырады, өйткені дәл осы кезеңде реперфузиялық терапия жүргізу туралы шешімдер қабылданады, ал рутиндік диагностиканың мүмкіндіктері шектеулі болып қала береді.

Жедел цереброваскулярлық аурулардың ықтимал ерте биомаркерлері ретінде аминқышқылдары ерекше қызығушылық тудырады, өйткені олар мидың ишемиялық зақымдануының негізгі механизмдеріне, соның ішінде эксайтоуыттылыққа, нейроқабынуға, эндотелиялық дисфункцияға, энергетикалық алмасудың бұзылыстарына және оксидативтік стреске тікелей қатысады. Аминқышқылдары профиліндегі өзгерістердің ишемияның ерте кезеңдерінде-ақ пайда болатыны және нейровизуализация кезінде айқын құрылымдық өзгерістер қалыптасқанға дейінгі патобиохимиялық үдерістерді көрсетуі мүмкін екені көрсетілген [6].

Аминқышқылдарының нысаналы панелін таңдау олардың церебралдық ишемия кезіндегі патофизиологиялық рөлімен негізделген. Глутамин қышқылы ишемиялық инсульт кезіндегі эксайтотоксикалық пен нейрондық зақымданудың негізгі медиаторларының бірі болып табылады [7]. Аргинин азот тотығының (NO) синтезі үшін маңызды субстрат және эндотелиялық

дисфункцияның маркері ретінде қарастырылады, ал оның метаболизмінің бұзылыстары инсульт кезіндегі тамырлық және қабынулық өзгерістермен байланысты [8]. Триптофан нейроқабынумен, иммундық жауаппен және мидың ишемиялық зақымдануының ауырлығымен байланысты кинурениндік жолға қатысады [9]. Фенилаланин және тармақталған тізбекті аминқышқылдары, соның ішінде валин, жедел церебралдық зақымдану кезіндегі энергетикалық және катаболикалық метаболизмнің бұзылыстарын көрсетеді және инсульттің перспективалы метаболомдық маркерлері ретінде қарастырылады [8]. Лизинге қосымша қызығушылық оның карнитин синтезіне қатысуымен және митохондриялық энергетикалық алмасумен жанама байланысымен түсіндіріледі [10].

Аминқышқылдарының профилін бағалау үшін жоғары сезімталдыққа, арнайылыққа және биологиялық үлгілердегі төмен молекулалы метаболиттерді бір мезгілде сандық анықтау мүмкіндігіне ие масс-спектрометриямен біріктірілген жоғары тиімді сұйықтық хроматографиясы (ЖТСХ-МС) әдісі қолданылды. ЖТСХ-МС әдісі инсульттің заманауи метаболомдық зерттеулерінде кеңінен қолданылады және ықтимал диагностикалық маңызы бар ерте метаболикалық өзгерістерді анықтауға мүмкіндік береді [11].

Инсульт кезіндегі метаболомдық зерттеулерге қызығушылықтың артуына қарамастан, ЖЦВА-ның аса ерте кезеңіндегі аминқышқылдары профилінің диагностикалық маңызы туралы деректер әлі де шектеулі әрі қарама-қайшы болып отыр. Зерттеулердің басым бөлігі аурудың кейінгі кезеңдерінде жүргізілген, шағын іріктемелерге негізделген немесе метаболикалық өзгерістердің динамикалық сипатын ескермейді.

Осылайша, церебралдық ишемияның патобиохимиялық механизмдерін көрсететін ерте метаболикалық биомаркерлерді іздеу, сондай-ақ метаболикалық маркерлерді интеграциялау арқылы ишемиялық инсультті ерте диагностикалауға арналған клиникалық-зертханалық модельдерді әзірлеу қазіргі заманғы тамырлық неврологияның өзекті бағыты болып табылады және осы зерттеуді жүргізу қажеттілігін айқындайды.

Зерттеудің мақсаты: ЖЦВА-ның ерте кезеңіндегі пациенттердің қан плазмасындағы аминқышқылдарының нысаналы профилін зерттеу, инсульттің ерте метаболикалық маркерлерін анықтау, аурудың клиникалық түрлерін уақтылы верификациялау және ажыратпалы диагностикалау үшін олардың диагностикалық маңызын айқындау, сондай-ақ метаболомдық көрсеткіштерді интеграциялай отырып, клиникалық-зертханалық модель әзірлеу.

Зерттеудің міндеттері:

1. ЖЦВА бар пациенттер мен бақылау тобына (БТ) кешенді клиникалық-зертханалық және метаболомдық талдау жүргізу, оның ішінде стандартты зертханалық көрсеткіштердің диагностикалық ақпараттылығын бағалау, аурудың ерте кезеңіндегі екі уақыт нүктесінде (неврологиялық симптоматика басталғаннан кейін 3-4,5 сағат және 12 сағаттан соң) ЖТСХ-МС әдісімен қан плазмасындағы аминқышқылдарының нысаналы панелі концентрацияларын

анықтау, сондай-ақ зерттелетін көрсеткіштердің топаралық айырмашылықтары мен өзара байланыстарын талдау.

2. Метаболиттер динамикасын және олардың NIHSS шкаласы бойынша неврологиялық тапшылықтың айқындылығымен және аурудың аса жедел кезеңіндегі рутиндік зертханалық-диагностикалық көрсеткіштермен өзара байланысын талдау негізінде ЖЦВА-ның әртүрлі түрлері бар пациенттердегі аминқышқылдары профилі өзгерістерінің клиникалық маңызын бағалау.

3. ROC-талдауды пайдалана отырып, шекті мәндерді, сезімталдықты, арнайылықты және AUC көрсеткішін анықтау арқылы ЖЦВА-ны ерте диагностикалау кезінде рутиндік диагностикалық және метаболомдық көрсеткіштердің диагностикалық ақпараттылығы мен салыстырмалы тиімділігін ЖЦВА-ның әртүрлі түрлері мен БТ-ны ажырату үшін бағалау.

4. Клиникалық, стандартты зертханалық және метаболомдық көрсеткіштерді интеграциялау негізінде ЖЦВА бар пациенттерді ерте диагностикалауға арналған клиникалық-зертханалық модельді әзірлеу және валидациялау.

Зерттеу нысаны - Қарағанды облысының денсаулық сақтау басқармасына қарасты «Ақжан» ЖШС және профессор Х. Ж. Макажанов атындағы көпбейінді аурухананың инсульт орталықтары базасында зерттеуге енгізілген, ишемиялық инсульт (ИИ), геморрагиялық инсульт (ГИ) және транзиторлық ишемиялық шабуыл (ТИА) диагноздары расталған ЖЦВА бар пациенттер, сондай-ақ 2024 жылғы қаңтардан 2025 жылғы маусымға дейінгі кезеңде Қарағанды облысының медициналық ұйымдарында амбулаториялық деңгейде тексерілген, ЖЦВА белгілері жоқ бақылау тобының (БТ) тұлғалары.

Ғылыми жаңалығы:

1. Алғаш рет ЖЦВА-ның ерте кезеңіндегі қан плазмасындағы аминқышқылдары профилінің аурудың жекелеген түрлеріне тән ерекшеліктермен және уақыттық динамикамен сипатталатыны анықталды: ИИ, ГИ және ТИА кезіндегі метаболиттік өзгерістердің ерекшеліктері айқындалды, неғұрлым ақпаратты аминқышқылдары маркерлері (фенилаланин, триптофан, аргинин) анықталды және биоматериал алу уақытының олардың диагностикалық ақпараттылығына әсері көрсетілді.

2. Алғаш рет клиникалық, стандартты зертханалық және метаболомдық көрсеткіштерді интеграциялауға негізделген, жоғары дискриминациялық қабілетке ие ($AUC = 0,940$) ИИ-ді ерте диагностикалауға арналған клиникалық-зертханалық модель әзірленіп, валидацияланды.

3. Қан плазмасындағы глутамин қышқылын, валинді, лизинді, фенилаланинді, аргининді және триптофанды ЖТСХ-МС әдісімен бір мезгілде нысаналы анықтау әдістемесі әзірленіп, валидацияланды; аталған әдістемеге авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы куәлік алынды.

Теориялық маңыздылығы

Зерттеу нәтижелері ЖЦВА патофизиологиясы туралы қазіргі заманғы түсініктерді кеңейтіп, аса ерте кезеңдегі аминқышқылдары профилінің өзгерістері аурудың әртүрлі түрлеріндегі метаболикалық жауаптың ерекшеліктерін көрсететінін айқындайды. Инсульт басталғаннан кейінгі алғашқы 12 сағаттағы метаболикалық өзгерістердің анықталған фазалық сипаты жедел цереброваскулярлық зақымданудың биохимиялық маркерлерін интерпретациялау кезінде уақыт факторының маңызын атап көрсетеді.

Практикалық маңыздылығы

1. ЖЦВА бар пациенттердің қан плазмасындағы аминқышқылдары профилінің анықталған ауру түріне тән өзгерістері аурудың аса ерте кезеңінде, шектеулі терапиялық терезе кезеңінде ЖЦВА-ның әртүрлі түрлерін ерте ажыратпалы диагностикалау үшін қосымша биохимиялық маркерлер ретінде пайдаланылуы мүмкін.

2. Аминқышқылдарының диагностикалық ақпараттылығының биоматериал алу уақытына анықталған тәуелділігі аурудың ерте кезеңінде метаболикалық көрсеткіштерді динамикалық бағалау қажеттілігін атап көрсетеді және ЖЦВА бар пациенттерді зертханалық тексеруді жоспарлау кезінде ескерілуі мүмкін.

3. ИИ-ді ажыратпалы диагностикалауға арналған метаболомдық көрсеткіштерді интеграциялайтын әзірленген клиникалық-зертханалық модель (NIHSS, ЭТЖ, валин, аргинин) жоғары диагностикалық дәлдікке ие ($AUC = 0,94$; сезімталдығы - 89,3%; арнайылығы - 89,7%) және ауру ықтималдығын сандық тұрғыдан бағалауға мүмкіндік береді. Модель клиникалық шешім қабылдауды қолдау құралы ретінде пайдаланылуы мүмкін және одан әрі сыртқы валидациялауды қажет етеді.

4. Алынған нәтижелер жедел медициналық көмек көрсету жағдайларында қолдануға бағытталған экспресс-диагностикалық тәсілдерді әзірлеу үшін пайдаланылуы мүмкін, бұл одан әрі зерттеулер мен технологиялық валидациялауды қажет етеді.

Қорғауға ұсынылатын негізгі ережелер

1. ЖЦВА дебютінен кейінгі алғашқы 3-4,5 сағаттың өзінде валин ($p = 0,007$), глутамин қышқылы ($p < 0,001$), фенилаланин ($p = 0,0009$), аргинин ($p = 0,016$) және триптофан ($p = 0,002$) концентрациялары ИИ, ГИ, ТИА бар пациенттер мен БТ арасында статистикалық мәнді ерекшеленетіні анықталды, бұл ерте аминқышқылдық жауаптың ауру түріне тән сипатын көрсетеді. 12 сағаттан кейін валин ($p = 0,003$), глутамин қышқылы ($p = 0,0006$), фенилаланин ($p = 0,043$) және триптофан ($p = 0,005$) бойынша топаралық айырмашылықтар сақталады.

2. ЖЦВА дебютінен кейінгі алғашқы 12 сағат ішінде аминқышқылдары профилінің динамикасы ауру түріне тән сипатқа ие екені дәлелденді: ИИ кезінде валин концентрациясының төмендеуі ($p = 0,008$) және аргинин ($p = 0,00015$) мен триптофан ($p = 0,007$) деңгейлерінің жоғарылауы байқалды; ТИА кезінде валин ($p = 0,019$), фенилаланин ($p = 0,001$) және триптофан ($p = 0,0003$)

концентрацияларының жоғарылауы байқалды; ГИ кезінде статистикалық мәнді өзгеріс тек триптофан үшін анықталды ($p = 0,010$), ал глутамин қышқылының концентрациясы барлық зерттелген топтарда тұрақты болып қалды ($p > 0,05$).

3. Метаболомдық көрсеткіштерді клиникалық-зертханалық модельге енгізу ИИ-ді БТ-ға қатысты верификациялаудың диагностикалық тиімділігін статистикалық мәнді арттыратыны анықталды: ROC-қисығы астындағы аудан 0,734-тен 0,803-ке дейін ұлғайды ($\Delta AUC = 0,072$; 95% СА 0,019-0,125; $p = 0,007$), ал сезімталдық салыстырмалы арнайылық сақталған кезде 63,1%-дан 77,0%-ға дейін жоғарылады.

4. Клиникалық, стандартты зертханалық және метаболомдық көрсеткіштерді интеграциялауға негізделген ИИ-ді ерте диагностикалауға арналған әзірленген және валидацияланған клиникалық-зертханалық модель ИИ-дің ажыратпалы диагностикасында жоғары диагностикалық дәлдікке ие ($AUC = 0,940$; сезімталдығы - 89,3%; арнайылығы - 89,7%) және ауру ықтималдығын сандық тұрғыдан бағалауға мүмкіндік береді.

Осы диссертациялық жұмыс Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігі Ғылым комитетінің гранттық қаржыландыруы шеңберінде «Жедел цереброваскулярлық ауруларды ерте диагностикалауда қан сарысуының биомаркерлері мен транскраниалдық доплерографияны пайдаланудың тиімділігін зерттеу» ғылыми жобасы бойынша орындалды (ЖТН АР23490807, мемлекеттік тіркеу № 0124РК00941, 2024-2026 жж.).

Зерттеудің этикалық аспектілері 2024 жылғы 11 қарашадағы №19 хаттамаға сәйкес Қарағанды медицина университеті жанындағы Жергілікті биоэтикалық комиссиямен мақұлданды.

Диссертация тақырыбы 2024 жылғы 31 қазандағы №3 хаттамаға сәйкес «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ Сенатының отырысында бекітілді.

Диссертациялық жұмыстың материалдары келесі конференцияларда баяндалды:

1. «Генетика және физиология: өткені, бүгіні, болашағы» (IGPH2025) халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы, Қазақстан Республикасы, Алматы қ. (2025 жылғы 28 мамыр).

2. Каспий маңы мемлекеттерінің «Қазіргі заманғы медицинаның өзекті мәселелері» атты Х халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы, Ресей Федерациясы, Астрахань қ. (2025 жылғы 29 мамыр).

3. «Ғылымнан практикаға дейін. Қазіргі көзқарастар мен жаңа тәсілдер» халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы, Ресей Федерациясы, Ижевск қ. (2025 жылғы 25 қараша).

4. «Медицинадағы мультидисциплинарлық тәсілдер: клиникалық тәжірибедегі, ғылым мен білім берудегі интеграция» халықаралық конгресі аясындағы «Медициналық ғылым мен білім берудегі инновациялық тәсілдер» жас ғалымдардың ғылыми-практикалық конференциясы, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ. (2026 жылғы 17 сәуір).

5. «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ Өмір туралы ғылымдар

институты кеңесінің кеңейтілген отырысында (2026 жылғы 14 мамырдағы № 6 хаттама).

Автордың жеке үлесі. Автор диссертациялық зерттеудің барлық кезеңдеріне тікелей қатысты: отандық және шетелдік әдебиеттерді талдаудан бастап алынған нәтижелерді интерпретациялауға дейін. Автор зерттеудің мақсатын, гипотезасын және міндеттерін тұжырымдап, зерттеу дизайнын әзірледі, сондай-ақ пациенттердің медициналық құжаттамасына өз бетінше талдау жүргізді.

Электрондық деректер базасы автордың тікелей қатысуымен қалыптастырылды, деректер статистикалық өңдеуге дайындалып, статистикалық талдау жүргізілді және алынған нәтижелерге интерпретация жасалды. Автор зерттеу тақырыбы бойынша ғылыми жарияланымдарды жазуға, рәсімдеуге және жариялауға ұсынуға қатысты.

Зерттеу нәтижелерін практикаға енгізу.

Диссертациялық зерттеу нәтижелері «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ-ның білім беру үдерісіне, сондай-ақ «Қалалық алғашқы медициналық-санитариялық көмек орталығы» ЖШС және «Саран қаласының ауруханасы» ШЖҚ КМК клиникалық практикасына енгізілді. Алынған деректер студенттерді, интерндер мен резиденттерді оқыту барысында, сондай-ақ ЖЦВА бар пациенттердің аса ерте кезеңдегі клиникалық-зертханалық және метаболикалық көрсеткіштерін бағалау кезінде пайдаланылады.

Қолдану фактісі медициналық ұйымдардың басшылары бекіткен енгізу актілерімен расталған.

Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар.

Диссертациялық зерттеу материалдары бойынша 2 ғылыми мақала жарияланды, оның ішінде 1 мақала Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған ғылыми басылымда және 1 мақала Scopus дерекқорында индекстелетін халықаралық рецензияланатын ғылыми журналда (Q2, 91-процентиль) жарияланды. Диссертациялық зерттеу нәтижелері бойынша авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы 3 куәлік алынды.

Зерттеу дизайны, зерттеу материалдары мен әдістері

Қатысушыларды рекрутингтеу 2024 жылғы қаңтардан 2025 жылғы маусымға дейінгі кезеңді қоса алғанда, Қазақстан, Қарағанды қаласындағы профессор Х. Ж. Макажанов атындағы көпбейінді аурухананың инсульт орталығы, сондай-ақ «Ақжан» көпбейінді медициналық орталығы базасындағы инсульт орталығы негізінде жүргізілді.

Зерттеу «жағдай-бақылау» дизайнының элементтері бар проспективті клиникалық обсервациялық интервенциялық емес зерттеу шеңберінде орындалды. Зерттеуге ишемиялық инсульті (ИИ), геморрагиялық инсульті (ГИ), транзиторлық ишемиялық шабуылы (ТИА) бар пациенттер, сондай-ақ бақылау тобындағы тұлғалар (ЖЦВА белгілері жоқ тұлғалар) енгізілді. Аурудың аса ерте кезеңінде (симптомдар дебютінен кейін 3-4,5 және 12

сағаттан соң) қан плазмасындағы аминқышқылдары профилін зерттеуді қоса алғанда, кешенді клиникалық-неврологиялық, зертханалық және аспаптық бағалау жүргізілді. Бақылау тобындағы тұлғалардан қан алу бір рет жүргізілді. Биомаркерлердің диагностикалық ақпараттылығын бағалау үшін ROC-талдау, логистикалық регрессия және модельдерді ішкі валидациялау әдістері қолданылды.

Жұмыс Хельсинки декларациясының қағидаттарына және Қазақстан Республикасының қолданыстағы нормативтік құжаттарына сәйкес орындалды.

ИИ тобына енгізу критерийлері (n=122):

- 18 жастан асқан;
- NIHSS шкаласы бойынша 3-тен 22 балға дейін;
- қабылдау кезінде КТ және/немесе МРТ бойынша миішілік қан құйылу және ми ісігі белгілерінің болмауы; динамикада қабылданған сәттен бастап 24 сағатқа дейін ИИ-дің нейровизуализациялық белгілерінің анықталуы;
- неврологиялық симптоматика дебютінен зерттеуге енгізілгенге дейінгі уақыт - 4,5 сағаттан аспауы;
- пациенттің немесе оның туыстарының зерттеуге қатысуға жазбаша ақпараттандырылған келісімінің болуы.

ГИ тобына енгізу критерийлері (n=50):

- 18 жастан асқан;
- NIHSS шкаласы бойынша 3-тен 22 балға дейін;
- қабылдау кезінде КТ және/немесе МРТ бойынша ИИ және ми ісігі белгілерінің болмауы; динамикада қабылданған сәттен бастап 24 сағатқа дейін ГИ-дің нейровизуализациялық белгілерінің анықталуы;
- неврологиялық симптоматика дебютінен зерттеуге енгізілгенге дейінгі уақыт - 4,5 сағаттан аспауы;
- пациенттің немесе пациент туыстарының зерттеуге қатысуға жазбаша ақпараттандырылған келісімінің болуы.

ТИА тобына енгізу критерийлері (n=50):

- 18 жастан асқан;
- NIHSS шкаласы бойынша 3-тен 22 балға дейін;
- қабылдау кезінде және қабылданған сәттен бастап 24 сағатқа дейін КТ және/немесе МРТ бойынша миішілік қан құйылу, ИИ және ми ісігі белгілерінің болмауы;
- неврологиялық симптоматика дебютінен зерттеуге енгізілгенге дейінгі уақыт - 4,5 сағаттан аспауы;
- пациенттің немесе пациент туыстарының зерттеуге қатысуға жазбаша ақпараттандырылған келісімінің болуы.

Бақылау тобына (ЖЦВА белгілері жоқ тұлғалар) енгізу критерийлері (n=75):

- 18 жастан асқан;
- 3-дәрежелі артериялық гипертензияның (АГ) болуы;
- неврологиялық статуста ошақтық тапшылықтың болмауы;
- анамнезінде ЖЦВА, миокард инфарктісі және басқа да жедел тамырлық аурулардың болмауы;

- зерттеуге енгізу сәтінде жедел неврологиялық және жедел тамырлық аурулардың болмауы;

- зерттеуге қатысуға жазбаша ақпараттандырылған келісімінің болуы.

Барлық топтар үшін шығару критерийлері: онкологиялық, жүрек-қан тамыр ауруларының (жеделдеу бактериялық эндокардит, жедел перикардит) болуы, асқазан-ішек жолдарынан қан кету, бауыр функциясының елеулі бұзылыстары, терминалдық бүйрек жеткіліксіздігі немесе зерттелетін зертханалық көрсеткіштерге әсер етуі мүмкін басқа да аурулардың болуы.

Зерттелетін топтардағы барлық пациенттерге субъективті шағымдарды жинауды, пациент пен оның туыстарының сөздерінен ауру және өмір анамнезі деректерін алуды, сондай-ақ неврологиялық статусты егжей-тегжейлі бағалауды қамтитын кешенді клиникалық тексеру жүргізілді. Неврологиялық тексеруді дәрігер-невролог инсульт орталығына түскеннен кейінгі алғашқы сағаттарда стандартты клиникалық хаттаманы пайдалана отырып жүргізді. Неврологиялық тапшылықтың ауырлығы ауруханаға түскен кезде NIHSS шкаласы бойынша бағаланды.

Қосымша зерттелетін пациенттердің медициналық құжаттамасына талдау жүргізіліп, анамнестикалық деректер мен аспаптық зерттеулердің (бас миының КТ/МРТ) нәтижелері зерделенді. Зерттеу шеңберінде ауруханаға түскен кездегі жалпы қан талдауы (ЖҚТ), қанның биохимиялық талдауы және коагулограмма көрсеткіштері бағаланды.

ЖЦВА-ның ерте кезеңдерінде қан плазмасындағы биомаркерлердің диагностикалық ақпараттылығын бағалау мақсатында зерттелетін топтардағы пациенттерден веноздық қан екі рет алынды: бірінші рет - жедел неврологиялық симптоматика басталғаннан кейін 4,5 сағаттан кешіктірмей, екінші рет - симптоматика басталғаннан кейін 12 сағаттан соң.

Деректерді статистикалық өңдеу Statistica және jamovi бағдарламалық пакеттерін, сондай-ақ R ортасын пайдалану арқылы жүргізілді. Көрсеткіштердің басым бөлігінің таралуы қалыпты болмағандықтан, параметрлік емес әдістер (Краскел-Уоллис, Манн-Уитни және Вилкоксон критерийлері) қолданылды. Өзара байланыстарды бағалау үшін корреляциялық талдау (Спирмен коэффициенті) пайдаланылды. Көрсеткіштердің диагностикалық маңыздылығы ROC-талдау арқылы AUC, сезімталдық және арнайылық көрсеткіштерін есептеумен бағаланды. Тәуелсіз предикторлар OR және 95% СА есептеумен көпфакторлы логистикалық регрессия әдісі арқылы анықталды. Диагностикалық модельдерді салыстыру DeLong тесті арқылы жүргізілді. Модельдің ішкі валидациясы bootstrap әдісімен орындалды. Статистикалық мәнділік деңгейі $p < 0,05$ деп қабылданды.

Зерттеу Жергілікті биоэтикалық комиссиямен мақұлданды, Хельсинки декларациясының қағидаттарына сәйкес орындалды, барлық деректер иесіздендірілді.

Нәтижелер.

Осы зерттеуге 297 қатысушы енгізілді, оның ішінде 122 пациент ИИ-мен, 50 пациент ГИ-мен, 50 пациент ТИА-мен және 75 тұлға БТ құрамында болды.

Топтар жынысы мен жасы бойынша салыстырмалы болды; жас пен неврологиялық тапшылықтың ауырлығы арасында әлсіз оң корреляция анықталды ($r = 0,22$; $p < 0,05$). Сонымен қатар, әйелдерде ерлермен салыстырғанда неврологиялық тапшылықтың айқындылығы жоғары болды ($p = 0,007$).

Неврологиялық тапшылықтың ауырлығы топтар арасында статистикалық мәнді ерекшеленді ($p < 0,001$): ең айқын бұзылыстар ГИ кезінде байқалды (NIHSS 10,0 [7,0-15,0]), ал ең төмен көрсеткіштер ТИА кезінде тіркелді (3,0 [3,0-6,0]). Симптомдар дебютінен госпитализацияға дейінгі уақыт медианасы 120 [80-160] минутты құрады және топтар арасында ерекшеленбеді.

Нейровизуализация деректері бойынша ауруханаға түскен кезде инсульт белгілері пациенттердің 41,8%-ында анықталды. ГИ кезінде ошақтық өзгерістер іс жүзінде барлық жағдайларда визуализацияланды, ИИ кезінде пациенттердің жартысынан азында (36,9%) анықталды, ал ТИА кезінде болмады. Алынған деректер аса ерте кезеңде ИИ-ді ерте нейровизуализациялық верификациялау мүмкіндіктерінің шектеулі екенін көрсетеді. 24 сағаттан кейін инсульттің нейровизуализациялық белгілері ИИ және ГИ бар пациенттердің басым көпшілігінде расталды.

Рутиндік зертханалық көрсеткіштер негізінен орташа айқын бейспецификалық өзгерістермен сипатталды. Лейкоциттер саны мен ЭТЖ-ны қоса алғанда, жүйелік қабыну жауабы көрсеткіштерінде статистикалық мәнді топаралық айырмашылықтар анықталды ($p < 0,001$), бұл аса ерте кезеңде стандартты зертханалық көрсеткіштердің дербес диагностикалық маңыздылығын шектейді.

Аса ерте кезеңде (жедел неврологиялық симптоматика дебютінен кейін 3-4,5 сағаттан кешіктірмей) аминқышқылдық профильдің ауру түріне тән өзгерістері анықталды:

- ИИ бар пациенттерде фенилаланин деңгейінің жоғарылауы байқалды (16,19 [12,80-19,17] мкмоль/л, БТ-дағы 13,64 [10,95-16,01] мкмоль/л-мен салыстырғанда; $p < 0,01$);

- ГИ бар пациенттерде глутамин қышқылы деңгейінің төмендеуі тіркелді (0,66 [0,57-0,88] мкмоль/л, БТ-дағы 0,98 [0,78-1,31] мкмоль/л-мен салыстырғанда; $p < 0,05$);

- ТИА бар пациенттерде триптофан деңгейінің төмендеуі ($p < 0,01$) және аргинин деңгейінің жоғарылауы (0,31 [0,17-0,41] мкмоль/л; $p < 0,05$) анықталды.

12 сағаттан кейін негізгі аминқышқылдар концентрацияларының топаралық айырмашылықтары сақталды ($p < 0,05$), бұл ретте ГИ кезінде зерттелген көрсеткіштердің басым бөлігінің төмен мәндеріне үрдіс байқалды.

Динамиканы талдау метаболиттердің әртүрлі бағыттағы өзгерістерін көрсетті: ИИ кезінде валин деңгейінің төмендеуі және аргинин деңгейінің жоғарылауы, ТИА кезінде валин мен фенилаланин деңгейлерінің жоғарылауы байқалды ($p < 0,05$), ал триптофан деңгейі барлық клиникалық топтарда жоғарылады.

Жекелеген аминқышқылдар шектеулі диагностикалық құндылық көрсетті

(AUC 0,61-0,65), алайда динамиканы талдау Δаргининнің жоғарылауы ИИ ықтималдығының артуымен (OR = 2,29; $p = 0,017$), ал Δвалиннің жоғарылауы ықтималдықтың төмендеуімен (OR = 0,91; $p = 0,037$) байланысты екенін көрсетті.

Клиникалық нәтижелер айқын топаралық әртектілікпен сипатталды: өлім-жітім ГИ кезінде 22,0%, ИИ кезінде 9,8% құрады және ТИА кезінде тіркелмеді ($p = 0,0018$). Летальді нәтиженің негізгі себебі бас миының ісінуі болды (73,9%).

Аминқышқылдық профиль мен жүйелік қабыну көрсеткіштері арасындағы ассоциациялар анықталды: валин, фенилаланин және Δаргинин деңгейлері ауруханаға түскен кездегі NLR көрсеткішімен корреляцияланды (r 0,57-ге дейін), бұл метаболикалық өзгерістердің жүйелік қабыну жауабымен өзара байланысын көрсетеді.

Анықталған факторлар негізінде ИИ-ді ерте диагностикалауға арналған клиникалық-зертханалық модель әзірленді. Базалық модель қанағаттанарлық дискриминациялық қабілет көрсетті (AUC = 0,734; сезімталдығы 63,1%; спецификалығы 74,7%), ал метаболикалық маркерлерді (фенилаланин, триптофан) енгізу модельдің дискриминациялық қабілетін статистикалық мәнді арттырды (AUC = 0,803; сезімталдығы 77,0%; спецификалығы 73,2%; $p = 0,007$).

ИИ-дің тәуелсіз предикторлары лейкоциттер деңгейі (OR = 1,24), фенилаланин (OR = 1,34) және триптофан (OR = 0,78) болды, бұл олардың аурудың даму ықтималдығына әртүрлі бағыттағы үлесін көрсетеді.

ИИ мен ГИ-ді ажыратпалы диагностикалау кезінде біріктірілген клиникалық-метаболикалық модель (САҚ, ПУ, валин) орташа диагностикалық тиімділік көрсетті (AUC = 0,732; сезімталдығы 72,9%; спецификалығы 71,4%).

Қорытынды кезеңде NIHSS шкаласы бойынша неврологиялық тапшылық көрсеткішін, ЭТЖ деңгейін, сондай-ақ валин мен аргинин концентрацияларын қамтитын, ИИ-ді ажыратпалы диагностикалауға арналған метаболикалық көрсеткіштер интеграцияланған біріктірілген клиникалық-зертханалық модель әзірленді.

ИИ-дің тәуелсіз предикторлары NIHSS (OR = 1,67; $p < 0,001$), ЭТЖ (OR = 1,11; $p = 0,006$), валин (OR = 1,13; $p < 0,001$) және аргинин (OR = 0,78; $p = 0,012$) болды, бұл клиникалық, қабынулық және метаболикалық факторлардың ИИ ықтималдығына жиынтық үлесін көрсетеді.

Әзірленген модель жоғары диагностикалық тиімділік көрсетті (AUC = 0,94; 95% СА 0,91-0,97), шекті мәні 0,451 болған кезде сезімталдығы 89,3% және спецификалығы 89,7% құрады.

Bootstrap әдісімен жүргізілген ішкі валидация модельдің тұрақтылығын (AUC = 0,94; 95% СА 0,90-0,97) және оның диагностикалық сипаттамаларының қайта өндірілуін растады.

Алынған модель ИИ-ді ерте диагностикалаудың математикалық алгоритміне негіз болды.

Қорытындылар:

1. Бірінші уақыт нүктесінде (3-4,5 сағат) ИИ кезінде фенилаланин

деңгейінің БТ-дағы 13,64 [10,95-16,01] мкмоль/л-мен салыстырғанда 16,19 [12,80-19,17] мкмоль/л-ге дейін жоғарылауы ($p < 0,01$), ГИ кезінде глутамин қышқылы деңгейінің БТ-дағы 0,98 мкмоль/л-мен салыстырғанда 0,66 мкмоль/л-ге дейін төмендеуі ($p < 0,05$), ал ТИА кезінде триптофан деңгейінің төмендеуі және аргинин деңгейінің жоғарылауы анықталды ($p < 0,05$). Жекелеген метаболиттер бойынша топаралық айырмашылықтар симптоматика дебютінен кейін 12 сағат өткен соң да сақталды, бұл ЖЦВА кезіндегі метаболикалық өзгерістердің динамикалық сипатын растайды.

2. Даргининнің жоғарылауы ИИ ықтималдығының артуымен ($OR = 2,29$; $p = 0,017$), ал Δвалиннің жоғарылауы ИИ ықтималдығының төмендеуімен ($OR = 0,91$; $p = 0,037$) ассоциацияланды. Аминқышқылдық профиль мен NIHSS шкаласы бойынша неврологиялық тапшылықтың айқындылығы арасында статистикалық мәнді өзара байланыстар анықталды, олардың ең айқыны триптофан үшін байқалды ($r = -0,31$; $p < 0,05$). Аурудың қолайсыз нәтижесі кезінде триптофан концентрациясы зерттеудің екі уақыт нүктесінде де статистикалық мәнді төмен болды ($p < 0,01$).

3. Метаболикалық маркерлерді диагностикалық модельге енгізу тек рутиндік зертханалық көрсеткіштерді пайдаланумен салыстырғанда ЖЦВА-ны ерте диагностикалау тиімділігін арттыратыны анықталды: AUC 0,734-тен 0,803-ке дейін жоғарылады ($p = 0,007$), сезімталдық 63,1%-дан 77,0%-ға дейін артты, ал спецификалық көрсеткіші салыстырмалы деңгейде сақталды (тиісінше 74,7% және 73,2%).

4. NIHSS, ЭТЖ, валин және аргинин көрсеткіштерін қамтитын, метаболикалық көрсеткіштер интеграцияланған ИИ диагностикасына арналған әзірленген біріктірілген клиникалық-зертханалық модель жоғары дискриминациялық қабілетке ие ($AUC = 0,94$; 95% СА 0,91-0,97; сезімталдығы 89,3%; спецификалығы 89,7%). Bootstrap әдісімен жүргізілген ішкі валидация оның тұрақтылығы мен қайта өндірілуін растады ($AUC = 0,94$; 95% СА 0,90-0,97), бұл ретте диагностикалық сипаттамалары сақталды (сезімталдығы 89,3%; спецификалығы 89,6%).

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. GBD 2021 Demographics Collaborators. Global age-sex-specific mortality, life expectancy, and population estimates in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1950-2021, and the impact of the COVID-19 pandemic: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 // *Lancet*. - 2024. - Vol. 403, № 10440. - P. 19892056.

2. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet Neurology*. - 2021. - Vol. 20, № 10. - P. 795-820.

3. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K. et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. - 2019. - Vol.

50, № 12. - P. e344-e418..

4. Demeestere J., Wouters A., Christensen S., Lemmens R., Lansberg M.G. Review of Perfusion Imaging in Acute Ischemic Stroke: From Time to Tissue // Stroke. - 2020. - Vol. 51, № 3. - P. 1017-1024.

5. Campbell B.C.V., Khatri P. Stroke // Lancet. - 2020. - Vol. 396, № 10244. - P. 129-142.

6. Ding L., Zhang M., Fan B., Deng F., Li Z., Han Y. et al. Metabolomics reveals key biomarkers for ischemic stroke: a systematic review of emerging evidence // Frontiers in Neurology. - 2025. - Vol. 16. - 1630390.

7. Neves D., Salazar I.L., Almeida R.D., Silva R.M. Molecular mechanisms of ischemia and glutamate excitotoxicity // Life Sciences. - 2023. - Vol. 328. - Art. 121814.

8. Wang X., Liu T., Song H., Cui S., Liu G., Christoforou A. et al. Targeted Metabolomic Profiling Reveals Association Between Altered Amino Acids and Poor Functional Recovery After Stroke // Frontiers in Neurology. - 2019. - Vol. 10. - 1425.

9. Grigolashvili M., Seryogina A., Beisembayeva M., Muratbekova S., Turkevich I., Shayakhmetova Y. The Role of Activation of the Tryptophan-Kynurenine Axis in the Pathogenesis of Acute Cerebrovascular Diseases: A Literature Review // Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan. - 2025. - Vol. 22, № 1. - P. 21-27.

10. Nelson D.L., Cox M.M. Lehninger Principles of Biochemistry. - 8th ed. - New York: W.H. Freeman and Company, 2021. - 1190 p.

11. Alseekh S., Aharoni A., Brotman Y., Contrepois K., D'Auria J., Ewald J. et al. Mass spectrometry-based metabolomics: a guide for annotation, quantification and best reporting practices // Nature Methods. - 2021. - Vol. 18, № 7. - P. 747-756.