АННОТАЦИЯ

Диссертационной работы на соискание степени доктора философии (PhD) по образовательной программе «8D10102 - Медицина»

Хайдаровой Юлдуз Мадихановны на тему: «Дифференциальная диагностика раннего серонегативного спондилоартрита в условиях эндемичности по бруцеллёзу»

Актуальность темы исследования

Серонегативные спондилоартриты (СпА) — это гетерогенная группа хронических воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата (ОДА), объединённых общими генетическими, иммунологическими и клиническими признаками, характеризующаяся преимущественным поражением осевого скелета (крестцово-подвздошные суставы, позвоночник), энтезитов, периферических суставов и внесуставными проявлениями (глаза, кожа, кишечник)[1]. Данные заболевания оказывают значительную нагрузку на систему здравоохранения и приводят к снижению качества жизни пациентов, преимущественно трудоспособного возраста[2]. СпА широко распространены во всём мире и, как правило, дебютируют в молодом возрасте, чаще в третьем десятилетии жизни[3]. Несмотря на совершенствование диагностических подходов, проблема поздней верификации заболевания остаётся актуальной. По данным различных исследований, средняя задержка постановки диагноза составляет от 6 до 10 лет, а в ряде случаев достигает 13 лет [4,5].

В последние годы внедрение классификационных критериев ASAS (2009, 2011) позволило улучшить выявление ранних форм СпА. Однако данные критерии имеют ряд ограничений, включая недостаточную специфичность, зависимость от доступности МРТ и вариабельность интерпретации результатов [6–8]. Кроме того, критерии ASAS не в полной мере учитывают особенности эндемичных регионов, где распространены инфекционные заболевания с поражением ОДА[9].

В условиях Республики Казахстан, являющейся эндемичным регионом по бруцеллёзу[10], особую актуальность приобретает проблема дифференциальной диагностики между СпА и хроническим бруцеллёзом (ХБР). Хронический бруцеллёз представляет собой системное инфекционное заболевание с полиморфной клинической картиной, при котором поражение ОДА занимает одно из ведущих мест [11]. Клинические проявления ХБР включают артрит, сакроилиит, энтезиты и боли в спине, что может имитировать СпА и приводить к диагностическим ошибкам [12,13].

Таким образом, сходство клинических проявлений, ограниченные диагностические возможности и высокая распространённость бруцеллёза в эндемичных регионах обуславливают необходимость разработки новых подходов к дифференциальной диагностике СпА и ХБР с поражением ОДА.

Цель исследования

Исходя из указанных фактов, **цель настоящей диссертационной работы** – разработка алгоритма дифференциальной диагностики раннего СпА и ХБР с поражением ОДА на основе сравнительного анализа клинических, лабораторных и инструментальных признаков в условиях эндемичности по бруцеллёзу.

Задачи исследования:

1. Оценить клинические, лабораторные и инструментальные характеристики групп пациентов со СпА и ХБР с поражением ОДА и при сравнительном анализе выделить общие и ведущие отличительные признаки.
2. Изучить перекрестную применимость существующих критериев, на основании которых осуществляется диагностика СпА и ХБР с поражением ОДА.
3. Выявить предикторы, позволяющие провести дифференциальную диагностику между СпА и фенотипом ХБР, соответствующим классификационным критериям ASAS.
4. Разработать и валидировать дифференциально-диагностическую шкалу и алгоритм ранней диагностики СпА в условиях эндемичности по бруцеллёзу.

5. Проанализировать осведомленность медицинских работников по проблеме диагностики СпА в условиях эндемичности по бруцеллёзу.

Объект исследования

В исследование включены две основные клинические группы и группа апробации модели: группа пациентов с достоверным диагнозом «СпА» - 150 человек; группа пациентов с достоверным диагнозом «ХБР» с поражением ОДА - 189 человек; группа пациентов для апробации модели: 30 пациентов с достоверным диагнозом «СпА» и 32 пациента с диагнозом «ХБР с поражением ОДА». Дополнительно проведено социологическое исследование (анкетирование) среди 128 врачей (первичное в 2021г) и 135 врачей (повторное в август 2026г до и после внедрение алгоритма и шкалы дифференциальной диагностики СпА и ХБР) различных специальностей, участвующих в диагностике и ведении пациентов с заболеваниями ОДА.

Предмет исследования

Демографические, клинические, лабораторно-инструментальные и эпидемиологические признаки СпА и ХБР с поражением ОДА.

Дизайн исследования

Работа выполнена как поперечное (кросс-секционное) сравнительное аналитическое исследование с ретроспективно-проспективным сбором данных и проведена в 4 этапа.

На первом этапе выполнен ретроспективный (n=113) и проспективный (n=37) анализ ранних клинико-лабораторных и инструментальных характеристик пациентов с СпА.

На втором этапе проведено проспективное исследование клинико-лабораторных и инструментальных характеристик пациентов с ХБР с поражением ОДА (n=189), обративших за консультацией к ревматологу.

На третьем этапе осуществлены сравнительный анализ полученных данных, выявление диагностически значимых признаков и построение статистической модели дифференциальной диагностики с последующей разработкой диагностической шкалы и алгоритма раннего выявления СпА в условиях эндемичности по бруцеллёзу.

На четвёртом этапе выполнена внешняя валидация разработанной диагностической шкалы на проспективно набранной группе пациентов с ранним СпА (n=30) и ХБР с поражением ОДА (n=32) и создан онлайн-калькулятор для практического применения врачами.

Научная новизна исследования

1. Впервые установлено, что в условиях высокой эндемичности по бруцеллёзу применение классификационных критериев ASAS и стандартного определения случая бруцеллёза имеют диагностические ограничения, ассоциированные с высоким риском ошибочной верификации СпА и ХБР с поражением ОДА.
2. Впервые проведён сравнительный анализ клинических, лабораторных и инструментальных проявлений СпА и ХБР с поражением ОДА в условиях эндемичности по бруцеллёзу, а также выявлены достоверные дифференциально-диагностические признаки, позволяющие различать данные заболевания на ранних этапах.
3. Впервые разработана и валидирована дифференциально-диагностическая шкала и создан алгоритм ранней дифференциальной диагностики СпА в условиях эндемичности по бруцеллёзу на основании достоверных клинико-лабораторных диагностических критериев
4. На основании социологического исследования автором впервые получены данные, свидетельствующие о низкой осведомленности врачей по проблеме дифференциальной диагностики СпА и ХБР с поражением ОДА, которые обосновывают целесообразность внедрения разработанной дифференциально-диагностической шкалы и алгоритма в практическое здравоохранение эндемичных по бруцеллёзу регионов

Методология диссертационного исследования основана на использовании комплекса взаимодополняющих клинических, аналитических, лабораторных, инструментальных, социологических и статистических методов. В работе применяли ретроспективный анализ архивных бумажных историй болезни и электронных медицинских карт базы DAMUMED, клиническое обследование пациентов, лабораторные методы диагностики, включая оценку

воспалительной активности, серологическую диагностику бруцеллёза и определение HLA-B27, инструментальные методы исследования (рентгенография и МРТ), анкетирование врачей, а также методы статистического анализа, включая однофакторный и многофакторный анализ, ROC-анализ и построение диагностической модели

Теоретическая значимость исследования

1. Результаты исследования вносят вклад в расширение представлений о клинических особенностях СпА и ХБР с поражением ОДА и позволяют установить степень валидности используемых диагностических критериев.
2. На основании проведённого сравнительного анализа уточнена диагностическая значимость отдельных клинических и лабораторных признаков, что создаёт научные предпосылки для оптимизации дифференциальной диагностики данных заболеваний и разработки соответствующей дифференциально-диагностической шкалы.

Практическая значимость исследования

Полученные результаты могут быть использованы в клинической практике врачей ревматологов, инфекционистов и врачей первичного звена здравоохранения для повышения точности ранней диагностики СпА и диагностики ХБР с проявлениями сакроилиита, спондилита, спондилодисцита, спондилоартрита и артритов. Разработанная диагностическая шкала и алгоритм позволяют оптимизировать маршрутизацию пациентов и снизить риск диагностических ошибок в условиях эндемичности по бруцеллёзу.

Разработан и внедрён в практическую деятельность клинико-диагностических отделений медицинских организаций дифференциально-диагностический онлайн-калькулятор**,** предназначенный для удобного использования врачами при первичном контакте с пациентами с поражением опорно-двигательного аппарата в эндемичной области по бруцеллезу. **Ссылка на онлайн калькулятор**: https://rheumatologist.site-expert.kz/calc/

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ХБР с поражением ОДА и СпА выявляется высокий уровень сходства клинических проявлений, что снижает специфичность стандартных критериев ASAS и критериев определения случая бруцеллёза в условиях эндемичности по данной инфекции, обусловливая перекрестную соответственность критериям и риск диагностических ошибок и неверной тактики ведения пациентов (до 27,5% при ХБР и до 10% при СпА).
2. На основании сравнительного анализа клинических, анамнестических, лабораторных и инструментальных проявлений СпА и ХБР выявлены достоверные клинические дифференциально-диагностические признаки, ассоциированные с синдромом воспалительной боли в спине и суставным синдромом. Указанные признаки позволяют корректно диагностировать СпА и костно-суставную форму ХБР у взрослых пациентов на раннем этапе заболевания на основе доступных рутинных клинико-лабораторных показателей без необходимости применения дорогостоящих или труднодоступных методов исследования.
3. Разработан и валидирован прогностический алгоритм, включающий дифференциально-диагностическую шкалу, предназначенный для ранней верификации СпА на основе комплекса достоверных клинико-лабораторных признаков. Алгоритм адаптирован к условиям эндемичности по бруцеллёзу, что позволяет повысить точность диагностики и, соответственно, снизить вероятность диагностических ошибок.
4. Выявленный низкий уровень информированности врачей различных специальностей (независимо от стажа) по вопросам дифференциальной диагностики СпА и ХБР обосновывает необходимость целевого внедрения разработанного алгоритма диагностики и обучающих программ в систему непрерывного медицинского образования для специалистов в эндемичных регионах.

Выводы:

1. Несмотря на типичную ревматологическую картину, у части пациентов со СпА выявлены симптомы, потенциально сходные с хроническим бруцеллёзом (субфебрилитет, слабость, потливость, лимфаденопатия и др. - у 18,0% пациентов). Кроме того, у 37,3% пациентов со

СпА имел место положительный эпидемиологический анамнез по бруцеллёзу при отрицательных серологических тестах на *Brucella* spp. ХБР с поражением ОДА представляет собой мультисистемное заболевание с преимущественным вовлечением суставов (артралгии - 91,0%, полиартрит мелких суставов кистей - 63,3% от всех полиартритов), периартикулярных структур (бурситы - 16,4%, тендиниты - 12,2%), нервной (поражение ПНС - 22,7%) и вегетативной систем (дисфункция - 66,1%). Несмотря на наличие общих со СпА проявлений (сакроилиит - 34,4%, преимущественно односторонний - 21,5%), ХБР демонстрирует отличительные черты: преобладание полиартрита (50,0% vs 19,2% при СпА), механический характер боли в спине (78,8% vs 9,1%), аффективные расстройства (34,9%), системные инфекционные проявления (74,0%), положительный РФ (24,3% vs 8,0%) и хороший клинический ответ на фторхинолоны (71,4% vs 12,7%).

2. Оценка применимости классификационных критериев ASAS (2009, 2011) у пациентов с синдромом воспалительной боли в спине и суставном синдроме показала что в 27,5% (52 из 189) клинические критерии у пациентов с ХБР полностью соответствуют критериям ASAS, а в 26% (49 из 189) – соответствуют частично, что указывает на выраженное клинико-диагностическое перекрытие между данными заболеваниями. Оценка соответствия пациентов с достоверным диагнозом СпА стандартному определению случая бруцеллеза показала, что в 10% отмечалось сочетание клинических симптомов, характерные для бруцеллеза (инфекционный синдром, симптомы вегетативной дисфункции и аффективные расстройства), а положительный эпиданамнез был установлен у 37,3% пациентов с СпА, что обуславливает высокий риск диагностических ошибок. Результаты исследования показали, что у пациентов ХБР может клинически формироваться ASAS-позитивный фенотип, что приводит к снижению специфичности критериев ASAS до 72,5% при постановке диагноза СпА в эндемичных по бруцеллезу регионах.
3. На основании однофакторного анализа установлены ключевые дифференциально-диагностические признаки, позволяющие разграничивать СпА и ХБР в эндемичных регионах: д**ля СпА** наиболее значимыми маркерами являются: воспалительная боль в спине (91,9% против 21,2% при ХБР), двусторонний сакроилиит (89,9% против 12,9%), HLA-B27-позитивность (72,1% против 24,3%), хороший ответ на НПВП (99,3%), энтезиты (22,0% против 10,0%), дактилиты (12,7% против 1,6%) и семейный анамнез по СпА (46,7%); д**ля ХБР** наиболее значимыми являются: положительный эпидемиологический анамнез (80,4% против 37,3%), инфекционный синдром (74,0% против 18,0%), поражение нервной системы (вегетативная дисфункция - 66,1%, аффективные расстройства - 34,9%) и хороший ответ на антибактериальную терапию (71,4% против 12,7%). На основании многофакторного анализа между группами СпА (n=150) и общей группой ХБР (n=189) были выявлены 4 признака, ассоциированных с диагнозом СпА – воспалительная боль в спине, утренняя скованность, возраст пациента меньше 45 лет, позитивность антигена HLA B27, а также 2 признака, связанных с диагнозом ХБР - положительный эпидемиологический анамнез и миалгия. По результатам многофакторного анализа между группами СпА (n=150) и ASAS-позитивного ХБР (n=52) к независимым предикторам развития СпА были выявлены периферический артрит и энтезиты, тогда как для ХБР - признаки, объединенные в инфекционные синдромы и аффективные расстройства
4. Разработанная балльная дифференциально-диагностическая шкала, основанная преимущественно на клинических признаках (с синдромальным объединением инфекционных, вегетативных проявлений и аффективных расстройств при ХБР), показала высокую диагностическую эффективность при внешней валидации (AUC=0,95; чувствительность 93%; специфичность 91%).
5. Исследование продемонстрировало, что более половины врачей испытывают трудности при дифференциальной диагностике СпА и ХБР, причём эти сложности не связаны со стажем или специальностью, что свидетельствует о системном характере проблемы. Полученные данные обосновывают необходимость разработки и внедрения в клиническую

практику доступных дифференциально-диагностических алгоритмов и образовательных программ для врачей первичного звена и узких специалистов в эндемичных регионах.

Апробация диссертации

Основные положения и результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены на заседании кафедры Внутренней Медицины 1 июня 2026 года, а также на расширенном заседании кафедры политики и организации здравоохранения факультета медицины и здравоохранения 18 июня 2026 года. По теме диссертационного исследования приняла участие в 9 международных и научно-практических конференциях и конгрессах, в том числе с устными и постерными докладами, посвящёнными вопросам ранней диагностики и дифференциальной диагностики СпА и ХБР в условиях эндемичной зоны.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 13 научных статей: в изданиях, рекомендованных КОКСВО МНВО РК – 3; в международном рецензируемом научном журнале, имеющий импакт-фактор по данным Journal Citation Reports или индексируемый в базе данных Web of Science Core Collection, Science Citation Index Expanded или показатель процентиля по CiteScore не менее 25-ти в базе данных Scopus – 2; показатель процентиля по CiteScore менее 25-ти в базе данных Scopus – 1; в других международных и казахстанских журналах – 3; в материалах зарубежных международных конференций – 4.

Получено три свидетельства о внесении в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом (номера свидетельств **№69550** от 03 апреля 2026 г.; **№69551** от 03 апреля 2026 г.; №**71710** от 12.05.2026 г.

Разработаны и опубликованы методические рекомендации для врачей. Внедрение результатов исследования. Дифференциально-диагностическая шкала и онлайн-калькулятор внедрены в клиническую практику КГП на ПХВ «Городская поликлиника №5» г. Алматы, ТОО «JANUIA medical center» г. Тараз и поликлиники ТОО «АСМЕД Тургут Озала» г. Алматы и ГКП на ПХВ Городской ревматологический центр г. Алматы

Личный вклад докторанта

Докторантом самостоятельно проведён анализ отечественной и зарубежной научной литературы по проблемам ранней диагностики и дифференциальной диагностики СпА и ХБР. Автором сформулированы цель, задачи, дизайн и методология исследования. Автор принимал непосредственное участие в формировании исследуемых групп пациентов, сборе клинического материала, анализе медицинской документации, проведении клинического обследования пациентов с ХБР с поражением ОДА, интерпретации лабораторных и инструментальных данных, а также в проведении анкетирования медицинских работников. Докторантом самостоятельно выполнены систематизация и статистическая обработка полученных данных, проведены однофакторный и многофакторный анализ, определены диагностически значимые предикторы СпА и ХБР, разработаны диагностическая модель, дифференциально-диагностическая шкала и алгоритм ранней диагностики СпА в условиях эндемичности по бруцеллёзу. Автор принимал участие в разработке и внедрении онлайн-калькулятора для практического применения разработанной диагностической шкалы. Подготовка публикаций, докладов, материалов для апробации, оформление результатов исследования и написание текста диссертации выполнены при непосредственном участии докторанта.

Объем и структура диссертации

Диссертационное исследование изложено на 211 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, собственных результатов исследования, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы из 355 источников, 7 приложений. Работа иллюстрирована 13 рисунками и 68 таблицами.