

## **АННОТАЦИЯ**

**диссертационной работы Ерсариевой Жадыры Даулеткелдиевны на тему: «Клинические и генетические особенности постковидных сосудистых нарушений заднего отрезка глаза», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D10141 - «Медицина»**

### **Актуальность темы исследования**

Коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, стала глобальной медико-социальной проблемой, обусловившей не только высокую заболеваемость и смертность, но и формирование значительного числа отдалённых осложнений [Varga Z., et al., 2020].

Одним из ключевых патогенетических механизмов COVID-19 является поражение эндотелия сосудов вследствие прямого взаимодействия вируса SARS-CoV-2 с рецепторами ACE2, а также опосредованного воздействия цитокинового шторма и оксидативного стресса. Повреждение эндотелиального слоя приводит к утрате антикоагулянтных свойств сосудистой стенки, активации тромбообразования и нарушению регуляции сосудистого тонуса, что создаёт условия для развития микро- и макротромбозов в различных органах и тканях [Goshua G., et al., 2020].

В последние годы в литературе описано увеличение числа случаев окклюзий ретинальных сосудов, ассоциированных с перенесённой коронавирусной инфекцией, что связывают с COVID-19-ассоциированной коагулопатией и эндотелиопатией [Invernizzi A., et al., 2020]. В ретроспективном когортном анализе с использованием сопоставленных парных когорт общей численностью 1 460 634 пациента было продемонстрировано статистически значимое повышение риска развития окклюзии ветви центральной вены сетчатки у пациентов, перенёсших COVID-19, по сравнению с неинфицированной популяцией. Относительный риск (hazard ratio, HR) составил 1,27 (95% доверительный интервал 1,04–1,52), что соответствует 27% увеличению риска развития ОВЦВС в постинфекционном периоде [Li J-X., Wei J. C., 2024].

Однако клинические наблюдения свидетельствуют о том, что сосудистые осложнения формируются не у всех пациентов, перенёсших COVID-19, что указывает на наличие индивидуальных факторов предрасположенности. В этой связи особое значение приобретает анализ генетических детерминант тромботического риска. Полиморфизмы генов системы гемостаза и фолатного цикла способны модифицировать тромботический потенциал и влиять на реакцию сосудистой стенки в условиях системного воспаления и эндотелиальной дисфункции [Favaloro E.J., Lippi G., 2018].

Таким образом, актуальность настоящего исследования обусловлена ростом числа постковидных сосудистых осложнений, клинической и социальной значимостью сосудистых заболеваний сетчатки, а также

недостаточной изученностью клинико-генетических механизмов, лежащих в основе постковидных сосудистых нарушений заднего отрезка глаза.

**Цель исследования:**

изучить клинические и генетические особенности сосудистых нарушений заднего отрезка глаза у пациентов, перенесших COVID-19.

**Задачи исследования:**

1. Изучить частоту встречаемости сосудистых нарушений заднего отрезка глаза среди пациентов, находившихся на стационарном лечении в офтальмологическом отделении центральной городской клинической больницы г.Алматы

2. Изучить и оценить скорость кровотока сосудов сетчатки на основе УЗДГ у пациентов с сосудистыми нарушениями заднего отрезка глаза, перенесших COVID-19

3. Изучить генетический полиморфизм генов гемостаза у пациентов с сосудистыми нарушениями заднего отрезка глаза, перенесших COVID-19

4. Разработать модель прогнозирования сосудистых нарушений заднего отрезка глаза у пациентов, перенесших COVID-19 на основе клинических (УЗДГ) и генетических особенностей

**Материалы и методы исследования:**

Работа включала ретроспективный анализ медицинской документации и проспективное кросс-секционное исследование. Ретроспективный этап охватывал 213 пациентов (2018–2022 гг.), диагностированных с сосудистой патологией заднего отрезка глаза. Оценивались следующие показатели: возраст и пол пациента, особенности проявления сосудистых патологий сетчатки, тенденция их роста, а также взаимосвязь частоты данных патологий с пандемическим периодом коронавирусной инфекции COVID-19.

В проспективное исследование были включены 107 пациентов, которые были распределены на две группы: основную (n = 61) - пациенты с окклюзией вен сетчатки (ОВС), перенесшие COVID-19 средней и тяжелой степени, и контрольную (n = 58) - пациенты перенесшие COVID-19, без признаков хориоретинальной патологии.

В рамках исследования всем пациентам проводился обширный комплекс офтальмологических исследований – визометрия, бесконтактная тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, оптическая когерентная томография, ультразвуковая доплерография. А также молекулярно-генетическое исследование генов гемостаза.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.31 (разработчик – SPSS, IBM Corporation, 2026). Описательная статистика представлена в виде средних значений и стандартных отклонений либо медианы и межквартильного размаха. Для анализа различий применялись параметрические и непараметрические методы (t-критерий Стьюдента, критерий Манна–Уитни,  $\chi^2$  Пирсона, точный критерий Фишера).

Построение непосредственно прогностической модели риска развития окклюзии выполнялось при помощи метода мультифакторной бинарной

логистической регрессии. Качество моделей оценивалось по критерию Хосмер-Лемешоу и дискриминационной способности методом ROC- анализа с расчетом площади под кривой AUC (с 95% ДИ). Оптимальное пороговое значение определяли по индексу Юдена, с расчетом Se, Sp, PPV, NPV, что позволяет проверить согласованность предсказанных вероятностей с наблюдаемыми событиями.

В дополнение к логистической регрессии для анализа зависимой переменной с учетом демографических, клинических и генетических факторов (предварительно отобранные в ходе однофакторной логистической регрессии) было построено дерево решений, позволяющее классифицировать объекты на основе значений предикторов и визуализировать вероятности.

#### **Научная новизна:**

1. Впервые в условиях Казахстана проводился комплексный анализ: клинических параметров гемодинамики (УЗДГ) и генетических полиморфизмов генов гемостаза у пациентов с постковидными сосудистыми нарушениями заднего отрезка глаза.

2. Определены особенности изменений кровотока центральной артерии сетчатки и задней длинной цилиарной артерии у пациентов после COVID-19 (снижение кровотока в ЦАС на  $40,19 \pm 16,05\%$  в систолу и  $46,96 \pm 19,96\%$  в диастолу, в ЗКЦА на  $39,87 \pm 15,03\%$  и  $52,20 \pm 16,47\%$  соответственно).

3. Выявлены возможные ассоциации между генетическими вариантами генов гемостаза (PAI-1, ITGA2, F7, MTHFR, и MTRR) и развитием сосудистых нарушений глазного дна. Впервые показано, что увеличение числа аллелей риска генов системы гемостаза и фолатного обмена оказывает кумулятивное влияние на вероятность развития окклюзий вен сетчатки в постковидном периоде. Установлен выраженный дозозависимый эффект, при котором наличие 4–5 аллелей риска ассоциировано с более чем 30-кратным повышением риска заболевания ( $OR=33,66$ ;  $p<0,001$ ).

4. Впервые разработана и научно обоснована прогностическая модель оценки риска развития окклюзий вен сетчатки у пациентов в постковидном периоде, основанная на интеграции клинических, гемодинамических и генетических факторов. Установлено, что наибольшей прогностической значимостью обладают показатели регионарной гемодинамики по данным ультразвуковой доплерографии сосудов глаза, а также полиморфизмы генов системы гемостаза (PAI-1, MTHFR, ITGA2, MTRR, F7), отражающие тромбофилическую предрасположенность.

#### **Практическая значимость:**

1. Результаты исследования обеспечивают возможность раннего выявления пациентов с высоким риском развития сосудистых осложнений глазного дна в постковидном периоде и могут быть эффективно использованы в клинической практике.

2. Установленные параметры ультразвуковой доплерографии (скорость кровотока в ЦАС и ЗКЦА) и генетические маркеры (мутации в генах PAI-1, ITGA2, F7, MTHFR, и MTRR) обоснованно рассматриваются в качестве

надёжных критериев персонализированной диагностики и инструментов клинического прогнозирования. Выявленная зависимость между количеством аллелей риска и вероятностью развития сосудистой патологии позволяет использовать генетический профиль пациента для стратификации риска и раннего выявления лиц с высокой вероятностью развития окклюзий вен сетчатки в постковидном периоде, что открывает возможности для персонализированного наблюдения и профилактики.

3. Разработанная прогностическая модель готова к внедрению в практику офтальмологов, терапевтов и кардиологов, обеспечивая оптимизацию маршрутизации пациентов и повышение эффективности профилактики тяжёлых сосудистых осложнений.

4. Полученные результаты формируют научную основу для разработки клинических рекомендаций и служат базой для дальнейших исследований в области постковидной сосудистой патологии.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. В период пандемии и постпандемического наблюдения (2020–2022 гг.) отмечалось увеличение частоты сосудистой патологии заднего отрезка глаза (155 случаев) по сравнению с допандемическим периодом (2018–2019 гг.), преимущественно за счёт окклюзионных поражений вен сетчатки, что подтверждено результатами ретроспективного анализа госпитализаций.

2. У пациентов, перенёсших COVID-19, развитие окклюзий вен сетчатки ассоциировано с более выраженными клинко-морфометрическими изменениями сетчатки (утолщение сетчатки в среднем на 25-30 мкм) и нарушениями глазной гемодинамики (снижение кровотока в ЦАС на  $40,19 \pm 16,05\%$  в систолу и  $46,96 \pm 19,96\%$  в диастолу, в ЗКЦА на  $39,87 \pm 15,03\%$  и  $52,20 \pm 16,47\%$  соответственно) по сравнению с постковидной группой без сосудистой патологии; данные изменения взаимосвязаны между собой и усиливаются при наличии полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного обмена (PAI-1, ITGA2, F7, MTHFR, и MTRR), что подтверждает мультифакторный характер и роль индивидуальной предрасположенности в патогенезе постковидных сосудистых нарушений заднего отрезка глаза.

3. В разработанной прогностической модели наибольшей информативностью характеризуются показатели ультразвуковой доплерографии сосудов глаза, отражающие состояние регионарной перфузии и полиморфизмы генов системы гемостаза (PAI-1, ITGA2, F7, MTHFR и MTRR); при этом комбинированная модель демонстрирует высокую дискриминационную способность (AUC до 0,94).

#### **Выводы**

1. Проведённый ретроспективный анализ выявил увеличение частоты сосудистой патологии заднего отрезка глаза в период 2018–2022 гг. с пиковым ростом в 2021 году (+48,9%), при этом доля пациентов с перенесённой COVID-19 превысила 50% в 2021–2022 гг., что позволяет рассматривать коронавирусную инфекцию как значимый фактор риска развития ретинальных сосудистых осложнений.

2. Установлены достоверные нарушения артериальной гемодинамики у пациентов с окклюзиями вен сетчатки, характеризующиеся значимыми изменениями систолической и диастолической скорости кровотока в центральной артерии сетчатки и задних коротких цилиарных артериях ( $p=0,001$ ), что свидетельствует о выраженной дисрегуляции перфузии сетчатки.

3. Установлены статистически значимые ассоциации окклюзий вен сетчатки с полиморфизмами генов PAI-1, ITGA2, F7, MTRR и MTHFR ( $p<0,001$ ), что указывает на их роль в нарушениях фибринолиза, тромбоцитарной агрегации и метаболизма фолатов; при этом полиморфизмы генов F2, F5, F13, FGB, MTR и ITGB3 не продемонстрировали значимого влияния, а выявленные генетические особенности могут способствовать реализации постковидной эндотелиальной дисфункции и повышать риск тромботических осложнений.

4. Разработана мультифакторная прогностическая модель риска окклюзий вен сетчатки в постковидном периоде, в которой наибольшей информативностью обладают показатели УЗДГ сосудов глаза и полиморфизмы генов PAI-1, MTRR и ITGA2, при дополнительном влиянии возраста; комбинированный подход обеспечивает высокую дискриминационную способность модели (AUC до 0,94) и позволяет эффективно стратифицировать пациентов по степени риска.

#### **Апробация работы**

Основные материалы и положения диссертации были представлены на международных медицинских конгрессах и конференциях.

#### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации и по результатам исследования опубликовано 6 научных работ, из них: в журналах, индексируемых в базе данных Scopus – 3; в журналах, КОКСНВО МНВО РК – 3;

4 свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом. Название объекта: «Алгоритм раннего выявления предикторов сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с окклюзией и реокклюзией сосудов сетчатки». Дата регистрации: 16.05.2024г. Номер свидетельства: №45894. Название объекта: «Опросник для раннего выявления зрительных нарушений у пациентов с постковидной сосудистой патологией». Дата регистрации: 04.05.2024г. Номер свидетельства: №45466. Название объекта: «Прогностическая модель постковидной сосудистой патологии заднего отрезка глаза на основе клинических и генетических особенностей». Дата регистрации: 04.05.2026г. Номер свидетельства: №71372. Название объекта: «Алгоритм применения прогностической модели постковидной сосудистой патологии заднего отрезка глаза». Дата регистрации: 04.05.2026г. Номер свидетельства: №71370

1 акт внедрения результатов научно-исследовательской работы в практическую деятельность организаций здравоохранения.

**Личный вклад автора.** Диссертационная работа выполнена автором самостоятельно на всех этапах исследования: от постановки цели и задач до теоретической и практической реализации. Практическая часть включала в себя сбор материала, включая беседы с пациентами для получения информированного согласия, сбор анамнеза, проведение инструментальных исследований, интерпретацию данных, а также выполнение генетических исследований. Автор также провела литературный обзор по теме исследования, создала базу данных, провела статистическую обработку данных, проинтерпретировала результаты и разработала прогностическую модель.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа выполнена согласно установленным правилам, и состоит из списка сокращений и обозначений, введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, включающего выводы, практические рекомендации и список литературы. Диссертация изложена на 122 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 38 рисунками, 19 таблицами, 7 схемами и 4 моделями. Библиографический указатель включает 175 источников.

**Ерсариева Жадыра Даулеткелдиевнаның 8D10141 -«Медицина»  
білім беру бағдарламасы бойынша философия докторы (PhD)  
дәрежесін алуға ұсынылған «Көздің артқы сегментінің постковидтік  
тамырлық бұзылыстарының клиникалық және генетикалық  
ерекшеліктері» тақырыбындағы диссертациялық жұмысына  
АҢДАТПА**

### **Зерттеу тақырыбының өзектілігі**

COVID-19, SARS-CoV-2 вирусынан туындаған коронавирустық инфекция, жоғары сырқаттанушылық пен өлім-жітімге ғана емес, сондай-ақ көптеген алыс асқынулардың қалыптасуына әкелген жаһандық медициналық-әлеуметтік проблемаға айналды [Varga Z., et al., 2020].

COVID-19 патогенезінің негізгі тетіктерінің бірі — SARS-CoV-2 вирусының ACE2 рецепторларымен тікелей өзара әрекеттесуі, сондай-ақ цитокиндік дауыл мен оксидативті стресс арқылы жанама әсер етуі нәтижесінде қан тамырлары эндотелийінің зақымдануы. Эндотелий қабатының зақымдалуы тамыр қабырғасының антикоагулянттық қасиеттерінің жойылуына, тромб түзілуінің белсенуіне және тамыр тонусының реттелуінің бұзылуына әкеледі, бұл әртүрлі ағзалар мен тіндерде

микро- және макротромбоздардың дамуына жағдай жасайды [Goshua G., et al., 2020].

Соңғы жылдары әдебиеттерде коронавирустық инфекциядан кейін дамыған ретиналдық тамыр окклюзиялары жағдайларының көбеюі сипатталуда, бұл COVID-19-ға байланысты коагулопатия және эндотелиопатиямен түсіндіріледі [Invernizzi A., et al., 2020]. Жалпы саны 1 460 634 пациентті қамтыған сәйкестендірілген жұп когорттарды пайдалана отырып жүргізілген ретроспективті когорттық талдауда COVID-19-дан кейін орталық торқабық венасының тармағы окклюзиясының даму қаупі инфекция жұқтырмаған популяциямен салыстырғанда статистикалық тұрғыдан едәуір жоғары екені көрсетілді. Қауіптің салыстырмалы көрсеткіші (hazard ratio, HR) 1,27 (95% сенімділік аралығы 1,04–1,52) құрады, бұл постинфекциялық кезеңде аталған патологияның даму қаупінің 27%-ға артуына сәйкес келеді [Li J-X., Wei J. C., 2024].

Алайда клиникалық бақылаулар тамырлық асқынулардың COVID-19-ды өткерген барлық пациенттерде бірдей қалыптаспайтынын көрсетеді, бұл жеке бейімділік факторларының бар екенін айғақтайды. Осыған байланысты тромбоз қаупінің генетикалық детерминанттарын талдау ерекше маңызға ие. Гемостаз жүйесі мен фолат циклі гендерінің полиморфизмдері тромбоздық әлеуетті модификациялап, жүйелік қабыну мен эндотелиальды дисфункция жағдайында тамыр қабырғасының жауабына әсер етуі мүмкін [Favaloro E.J., Lipri G., 2018].

Осылайша, зерттеудің өзектілігі постковидтік тамырлық асқынулар санының артуымен, торқабық тамыр ауруларының клиникалық және әлеуметтік маңыздылығымен, сондай-ақ көздің артқы сегментіндегі постковидтік тамырлық бұзылыстардың клиникалық-генетикалық механизмдерінің жеткіліксіз зерттелуімен негізделеді.

#### **Зерттеудің мақсаты:**

COVID-19 инфекциясын өткерген пациенттердегі көздің артқы сегментінің тамырлық бұзылыстарының клиникалық және генетикалық ерекшеліктерін зерттеу.

#### **Зерттеу міндеттері:**

1. Алматы қаласы Орталық қалалық клиникалық ауруханасының (ОҚКА) офтальмология бөлімшесінде стационарлық ем қабылдаған пациенттер арасында көздің артқы сегментінің тамырлық бұзылыстарының таралу жиілігін анықтау.

2. COVID-19 инфекциясын өткерген және көздің артқы сегментінің тамырлық патологиясы бар пациенттерде ультрадыбыстық доплерография (УЗДГ) деректері негізінде торқабық тамырларындағы гемодинамикалық көрсеткіштерді, атап айтқанда қан ағымының жылдамдығын зерттеу және салыстырмалы бағалау.

3. COVID-19 инфекциясын өткерген көздің артқы сегментінің тамырлық бұзылыстары бар пациенттерде гемостаз жүйесі гендерінің полиморфизмдерін молекулалық-генетикалық талдау арқылы анықтау.

4. Клиникалық (УЗДГ көрсеткіштері) және генетикалық факторларды кешенді бағалау негізінде COVID-19 инфекциясын өткерген пациенттерде көздің артқы сегментінің тамырлық бұзылыстарының даму қаупін болжау моделін әзірлеу.

### **Зерттеу материалдары мен әдістері**

Жұмыс медициналық құжаттаманы ретроспективті талдауды және проспективті кросс-секциялық зерттеуді қамтыды. Ретроспективті кезең 2018–2022 жж. аралығында көздің артқы сегментінің тамырлық патологиясы диагнозы қойылған 213 пациентті қамтыды. Келесі көрсеткіштер бағаланды: пациенттердің жасы мен жынысы, торқабықтың тамырлық патологияларының көрініс ерекшеліктері, олардың өсу үрдісі, сондай-ақ осы патологиялар жиілігінің COVID-19 пандемиялық кезеңімен өзара байланысы.

Проспективті зерттеуге 107 пациент енгізіліп, екі топқа бөлінді: негізгі топ ( $n = 61$ ) — торқабық веналарының окклюзиясы (ОВС) бар, COVID-19-ды орташа және ауыр дәрежеде өткерген пациенттер; бақылау тобы ( $n = 58$ ) — COVID-19-ды өткерген, хориоретиналдық патология белгілері жоқ пациенттер.

Зерттеу аясында барлық пациенттерге кеңейтілген офтальмологиялық тексерулер кешені жүргізілді: визометрия, жанаспайтын тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, оптикалық когерентті томография, ультрадыбыстық доплерография, сондай-ақ гемостаз гендерінің молекулалық-генетикалық зерттеуі.

Статистикалық талдау IBM SPSS Statistics v.31 бағдарламасын қолдана отырып жүргізілді. Сипаттамалық статистика орташа мәндер мен стандартты ауытқулар немесе медиана және квантильаралық аралық түрінде ұсынылды. Айырмашылықтарды талдау үшін параметрлік және параметрлік емес әдістер қолданылды (Студенттің  $t$ -критерийі, Манн–Уитни критерийі, Пирсонның  $\chi^2$  критерийі, Фишердің дәл критерийі).

Окклюзияның даму қаупін болжауға арналған модель көпфакторлы бинарлық логистикалық регрессия әдісімен құрылды. Модель сапасы Хосмер–Лемешоу критерийі және ROC-талдау арқылы (AUC астындағы аудан және 95% сенімділік аралығы) бағаланды. Оңтайлы шекті мән Юден индексі бойынша анықталып, сезімталдық (Se), спецификалықтық (Sp), оң нәтижені болжау құндылығы (PPV) және теріс нәтижені болжау құндылығы (NPV) есептелді.

Логистикалық регрессияға қосымша ретінде, бірфакторлы талдау барысында алдын ала іріктелген демографиялық, клиникалық және генетикалық факторларды ескере отырып, тәуелді айнымалыны талдау үшін

предикторлар мәндері негізінде нысандарды жіктеуге және ықтималдықтарды көрнекі түрде көрсетуге мүмкіндік беретін шешімдер ағашы құрылды.

### **Зерттеудің ғылыми жаңалығы**

1. Қазақстан жағдайында алғаш рет көздің артқы сегментіндегі постковидтік тамырлық бұзылыстары бар пациенттерде гемодинамиканың клиникалық параметрлеріне (УЗДГ) және гемостаз гендерінің генетикалық полиморфизмдеріне кешенді талдау жүргізілді.

2. COVID-19-дан кейін пациенттерде торқабықтың орталық артериясы мен артқы ұзын кірпікшелі артериясындағы қан ағымының өзгеру ерекшеліктері анықталды (систолада ОТА бойынша қан ағымының  $40,19 \pm 16,05\%$ -ға, диастолада  $46,96 \pm 19,96\%$ -ға төмендеуі; АҰКА бойынша тиісінше  $39,87 \pm 15,03\%$  және  $52,20 \pm 16,47\%$ ).

3. Гемостаз жүйесінің гендері (PAI-1, ITGA2, F7, MTHFR, MTRR) генетикалық нұсқалары мен көз түбіндегі тамырлық бұзылыстардың дамуы арасындағы ықтимал байланыстар анықталды. Алғаш рет гемостаз жүйесі мен фолат алмасуы гендерінің қауіп аллельдері санының артуы постковидтік кезеңде торқабық веналары окклюзиясының даму ықтималдығына кумулятивті әсер ететіні көрсетілді. Айқын дозаға тәуелді әсер анықталды: 4–5 қауіп аллелінің болуы ауру қаупінің 30 еседен астам артуымен байланысты (OR = 33,66;  $p < 0,001$ ).

4. Алғаш рет постковидтік кезеңдегі пациенттерде торқабық веналары окклюзиясының даму қаупін бағалауға арналған, клиникалық, гемодинамикалық және генетикалық факторларды біріктіретін болжамдық модель әзірленіп, ғылыми негізделді. Ең жоғары болжамдық маңыздылық көз тамырларының ультрадыбыстық доплерографиясы бойынша аймақтық гемодинамика көрсеткіштеріне, сондай-ақ тромбофилиялық бейімділікті көрсететін гемостаз жүйесі гендерінің (PAI-1, MTHFR, ITGA2, MTRR, F7) полиморфизмдеріне тиесілі екені анықталды.

### **Диссертациялық жұмыстың практикалық маңыздылығы**

1. Зерттеу нәтижелері постковидтік кезеңде көз түбінің тамырлық асқынуларының даму қаупі жоғары пациенттерді ерте анықтауға мүмкіндік береді және клиникалық тәжірибеде тиімді қолданылуы мүмкін.

2. Ультрадыбыстық доплерографияның анықталған көрсеткіштері (ОТА және АҰКА бойынша қан ағымының жылдамдығы) және генетикалық маркерлер (PAI-1, ITGA2, F7, MTHFR, MTRR гендеріндегі мутациялар) дербестендірілген диагностика мен клиникалық болжаудың сенімді критерийлері ретінде негізді түрде қарастырылады. Қауіп аллельдері саны мен тамырлық патологияның даму ықтималдығы арасындағы анықталған байланыс пациенттің генетикалық профилін қауіп деңгейін стратификациялау және постковидтік кезеңде торқабық веналары окклюзиясының даму ықтималдығы жоғары тұлғаларды ерте анықтау үшін пайдалануға мүмкіндік береді. Бұл дербестендірілген бақылау мен профилактика жүргізуге жол ашады.

3. Өзірленген болжамдық модель офтальмологтар, терапевтер және кардиологтар тәжірибесіне енгізуге дайын, пациенттерді бағыттау үдерісін оңтайландырып, ауыр тамырлық асқынулардың алдын алу тиімділігін арттырады.

4. Алынған нәтижелер клиникалық ұсынымдарды әзірлеуге ғылыми негіз қалыптастырады және постковидтік тамырлық патология саласындағы кейінгі зерттеулерге база болып табылады.

### **Қорғауға ұсынылатын негізгі ережелер**

1. Пандемия және постпандемиялық бақылау кезеңінде (2020–2022 жж.) көздің артқы сегментінің тамырлық патологиясы жиілігінің (155 жағдай) пандемияға дейінгі кезеңмен (2018–2019 жж.) салыстырғанда артқаны байқалды. Бұл өсім негізінен торқабық веналарының окклюзиялық зақымданулары есебінен болғаны госпитализацияларды ретроспективті талдау нәтижелерімен расталды.

2. COVID-19-ды өткерген пациенттерде торқабық веналары окклюзиясының дамуы торқабықтың анағұрлым айқын клинико-морфометриялық өзгерістерімен (орташа есеппен 25–30 мкм қалыңдауы) және көз гемодинамикасының бұзылыстарымен (систолада ОТА бойынша қан ағымының  $40,19 \pm 16,05\%$ -ға, диастолада  $46,96 \pm 19,96\%$ -ға төмендеуі; АҰКА бойынша тиісінше  $39,87 \pm 15,03\%$  және  $52,20 \pm 16,47\%$ ) постковидтік, бірақ тамырлық патологиясы жоқ топпен салыстырғанда ассоциацияланды. Аталған өзгерістер өзара байланысты және гемостаз жүйесі мен фолат алмасуы гендерінің (PAI-1, ITGA2, F7, MTHFR, MTRR) полиморфизмдері болған жағдайда күшейе түсетіні анықталды. Бұл көздің артқы сегментіндегі постковидтік тамырлық бұзылыстар патогенезінің мультифакторлы сипатын және жеке бейімділіктің рөлін дәлелдейді.

3. Өзірленген болжамдық модельде көз тамырларының ультрадыбыстық доплерография көрсеткіштері (аймақтық перфузия жағдайын сипаттайтын) және гемостаз жүйесі гендерінің (PAI-1, ITGA2, F7, MTHFR, MTRR) полиморфизмдері ең жоғары ақпараттылыққа ие болды. Біріктірілген модельдің дискриминациялық қабілеті жоғары екені көрсетілді (AUC 0,94-ке дейін).

### **Қорытындылар**

1. Ретроспективті талдау 2018–2022 жылдар аралығында көздің артқы сегментінің тамырлық патологиясы жиілігінің артуын көрсетті, 2021 жылы ең жоғары өсім (+48,9%) байқалды. Сонымен қатар, 2021–2022 жылдары COVID-19-ды өткерген пациенттердің үлесі 50%-дан асты, бұл коронавирустық инфекцияны торқабықтың тамырлық асқынуларының маңызды қауіп факторы ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

2. Торқабық веналарының окклюзиясы бар пациенттерде артериялық гемодинамиканың сенімді бұзылыстары анықталды, олар торқабықтың орталық артериясы мен артқы қысқа кірпікшелі артерияларындағы систолалық және диастолалық қан ағымы жылдамдығының елеулі

өзгерістерімен ( $p = 0,001$ ) сипатталады, бұл торқабық перфузиясының айқын дисрегуляциясын көрсетеді.

3. Торқабық веналары окклюзиясының PAI-1, ITGA2, F7, MTRR және MTHFR гендерінің полиморфизмдерімен статистикалық тұрғыдан маңызды ассоциациялары анықталды ( $p < 0,001$ ), бұл олардың фибринолиз бұзылыстары, тромбоциттер агрегациясы және фолат алмасуы процестеріндегі рөлін көрсетеді. Ал F2, F5, F13, FGB, MTR және ITGB3 гендерінің полиморфизмдері айтарлықтай әсер көрсетпеді. Анықталған генетикалық ерекшеліктер постковидтік эндотелиальды дисфункцияның іске асуына ықпал етіп, тромботикалық асқынулар қаупін арттыруы мүмкін.

4. Постковидтік кезеңде торқабық веналары окклюзиясының даму қаупіне арналған көпфакторлы болжамдық модель әзірленді, онда ең жоғары ақпараттылық көз тамырларының УДЗ (УЗДГ) көрсеткіштері мен PAI-1, MTRR және ITGA2 гендерінің полиморфизмдеріне тиесілі, қосымша фактор ретінде жас ерекшелігі де әсер етеді. Біріктірілген тәсіл модельдің жоғары дискриминациялық қабілетін қамтамасыз етеді (AUC 0,94-ке дейін) және пациенттерді қауіп деңгейі бойынша тиімді стратификациялауға мүмкіндік береді.

#### **Жұмыстың апробациясы**

Диссертацияның негізгі материалдары мен қағидалары халықаралық медициналық конгрестер мен конференцияларда баяндалды.

#### **Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар**

Диссертация тақырыбы және зерттеу нәтижелері бойынша 6 ғылыми еңбек жарияланған, оның ішінде: Scopus деректер базасында индекстелетін журналдарда – 4; ҚР ҒЖБМ БҒССҚК ұсынған журналдарда – 3;

Төрт авторлық құқықпен қорғалатын объектілердің мемлекеттік тізілімге енгізілгені туралы куәліктер бар: «Торқабық тамырларының окклюзиясы және реокклюзиясы бар пациенттерде жүрек-қан тамыр ауруларының ерте предикторларын анықтау алгоритмі». Тіркеу күні: 16.05.2024 ж. Куәлік №45894. «Постковидтік тамырлық патологиясы бар пациенттерде көру бұзылыстарын ерте анықтауға арналған сауалнама». Тіркеу күні: 04.05.2024 ж. Куәлік №45466. «Көздің артқы сегментінің постковидтік тамырлық патологиясының клиникалық және генетикалық ерекшеліктері негізінде жасалған болжамдық модель». Тіркеу күні: 04.05.2026 ж. Куәлік №71372. «Көздің артқы сегментінің постковидтік тамырлық патологиясының болжамдық моделін қолдану алгоритмі». Тіркеу күні: 04.05.2026 ж. Куәлік №71370.

Сонымен қатар, денсаулық сақтау ұйымдарының практикалық қызметіне ғылыми-зерттеу нәтижелерін енгізу бойынша 1 енгізу актісі бар.

**Автордың жеке үлесі.** Диссертациялық жұмыс автор тарапынан зерттеудің барлық кезеңдерінде дербес орындалған: мақсат пен міндеттерді қоюдан бастап теориялық және практикалық іске асыруға дейін. Практикалық

бөлімге материал жинау, оның ішінде пациенттермен ақпараттандырылған келісім алу бойынша әңгімелесу, анамнез жинау, аспаптық зерттеулер жүргізу, деректерді интерпретациялау, сондай-ақ генетикалық зерттеулер орындау кірді. Автор сонымен қатар зерттеу тақырыбы бойынша әдеби шолуды жүзеге асырды, деректер базасын құрды, статистикалық өңдеуді жүргізді, нәтижелерді талдап, интерпретациялады және болжамдық модельді әзірледі.

### **Диссертацияның көлемі мен құрылымы**

Диссертациялық жұмыс белгіленген талаптарға сәйкес орындалған және қысқартулар мен белгілер тізімінен, кіріспеден, әдебиеттерге шолудан, материалдар мен әдістер сипаттамасынан, өзіндік зерттеу нәтижелерінен, қорытынды бөлімнен (қорытындылар, практикалық ұсыныстар және әдебиеттер тізімі) тұрады. Диссертация 122 бет компьютерлік мәтінде баяндалған, 38 суретпен, 19 кестемен, 7 сызбамен және 4 модельмен көркемделген. Библиографиялық тізім 175 дереккөзді қамтиды.

### **ABSTRACT**

**of the dissertation work of Yersariyeva Zhadyra Dauletkeldievna on the topic: “Clinical and genetic features of post-COVID vascular disorders of the posterior segment of the eye”, submitted for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the educational program 8D10141 – “Medicine”**

## **Relevance of the study**

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has become a global medical and social problem, leading not only to high morbidity and mortality but also to a significant number of long-term complications [Varga Z., et al., 2020].

One of the key pathogenetic mechanisms of COVID-19 is vascular endothelial injury resulting from the direct interaction of SARS-CoV-2 with ACE2 receptors, as well as the indirect effects of cytokine storm and oxidative stress. Damage to the endothelial layer leads to the loss of the anticoagulant properties of the vascular wall, activation of thrombogenesis, and disruption of vascular tone regulation, creating conditions for the development of micro- and macrothrombosis in various organs and tissues [Goshua G., et al., 2020].

In recent years, the literature has reported an increased incidence of retinal vascular occlusions associated with prior coronavirus infection, which is attributed to COVID-19-associated coagulopathy and endotheliopathy [Invernizzi A., et al., 2020]. A retrospective cohort analysis using matched paired cohorts with a total of 1,460,634 patients demonstrated a statistically significant increase in the risk of branch retinal vein occlusion in patients who had recovered from COVID-19 compared with the non-infected population. The hazard ratio (HR) was 1.27 (95% confidence interval 1.04–1.52), corresponding to a 27% increased risk of branch retinal vein occlusion in the post-infectious period [Li J-X., Wei J. C., 2024].

However, clinical observations indicate that vascular complications do not develop in all patients who have had COVID-19, suggesting the presence of individual predisposition factors. In this context, the analysis of genetic determinants of thrombotic risk is of particular importance. Polymorphisms in genes of the hemostatic system and folate cycle may modify thrombotic potential and influence vascular wall responses under conditions of systemic inflammation and endothelial dysfunction [Favaloro E.J., Lippi G., 2018].

Thus, the relevance of the present study is driven by the increasing incidence of post-COVID vascular complications, the clinical and social significance of retinal vascular diseases, and the insufficient understanding of the clinico-genetic mechanisms underlying post-COVID vascular disorders of the posterior segment of the eye.

## **The purpose of the research**

To study the clinical and genetic features of vascular disorders of the posterior segment of the eye in patients who have recovered from COVID-19.

### **Research objectives**

1. To study the incidence of vascular disorders of the posterior segment of the eye among patients admitted for inpatient treatment to the ophthalmology department of the Central City Clinical Hospital in Almaty.

2. To assess retinal vascular blood flow velocity using Doppler ultrasonography (USDG) in patients with vascular disorders of the posterior segment of the eye who have had COVID-19 (COVID-19).

3. To investigate genetic polymorphisms of hemostasis-related genes in patients with vascular disorders of the posterior segment of the eye who have had COVID-19.

4. To develop a predictive model of vascular disorders of the posterior segment of the eye in patients after COVID-19 based on clinical (USDG) and genetic characteristics.

### **Materials and research methods**

The study included a retrospective analysis of medical records and a prospective cross-sectional study. The retrospective phase covered 213 patients (2018–2022) diagnosed with vascular pathology of the posterior segment of the eye. The following parameters were assessed: patients' age and sex, characteristics of retinal vascular disorders, trends in their incidence, as well as the relationship between the frequency of these pathologies and the pandemic period of coronavirus infection COVID-19 (COVID-19).

The prospective study included 107 patients, who were divided into two groups: the main group (n = 61) — patients with retinal vein occlusion who had moderate to severe COVID-19, and the control group (n = 58) — patients who had COVID-19 without signs of chorioretinal pathology.

All patients underwent a comprehensive ophthalmological examination, including visual acuity testing, non-contact tonometry, biomicroscopy, ophthalmoscopy, optical coherence tomography, and Doppler ultrasonography. In addition, molecular genetic testing of hemostasis-related genes was performed.

Statistical analysis was conducted using IBM SPSS Statistics v.31 (SPSS, IBM Corporation, 2026). Descriptive statistics were presented as means and standard deviations or medians and interquartile ranges. For comparative analysis, both parametric and non-parametric methods were applied (Student's t-test, Mann–Whitney U test, Pearson's chi-square test, and Fisher's exact test).

The predictive model for the risk of occlusion was developed using multivariate binary logistic regression. Model performance was evaluated using the Hosmer–Lemeshow test and ROC analysis with calculation of the area under the curve (AUC) and 95% confidence interval. The optimal cut-off value was determined using the Youden index, with calculation of sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV), allowing assessment of agreement between predicted probabilities and observed outcomes.

In addition, a decision tree model was constructed to analyze the dependent variable considering demographic, clinical, and genetic factors (previously selected via univariate logistic regression), enabling classification of cases based on predictor values and visualization of probabilities.

### **Scientific novelty of the research**

1. For the first time in Kazakhstan, a comprehensive analysis was conducted of clinical hemodynamic parameters (Doppler ultrasonography, USDG) and genetic

polymorphisms of hemostasis-related genes in patients with post-COVID vascular disorders of the posterior segment of the eye.

2. Specific features of blood flow changes in the central retinal artery and the posterior short ciliary arteries were identified in patients after COVID-19 (COVID-19), including a reduction in blood flow in the central retinal artery by  $40.19 \pm 16.05\%$  during systole and  $46.96 \pm 19.96\%$  during diastole, and in the posterior short ciliary arteries by  $39.87 \pm 15.03\%$  and  $52.20 \pm 16.47\%$ , respectively.

3. Possible associations between genetic variants of hemostasis-related genes (PAI-1, ITGA2, F7, MTHFR, and MTRR) and the development of vascular disorders of the ocular fundus were identified. It was demonstrated for the first time that an increasing number of risk alleles in genes of the hemostasis system and folate metabolism exerts a cumulative effect on the likelihood of retinal vein occlusion in the post-COVID period. A pronounced dose-dependent effect was established, where the presence of 4–5 risk alleles was associated with more than a 30-fold increased risk of disease (OR = 33.66;  $p < 0.001$ ).

4. A predictive model for assessing the risk of retinal vein occlusion in the post-COVID period was developed and scientifically validated, based on the integration of clinical, hemodynamic, and genetic factors. It was found that the most significant predictive value is attributed to regional ocular hemodynamic parameters obtained via Doppler ultrasonography, as well as polymorphisms of hemostasis-related genes (PAI-1, MTHFR, ITGA2, MTRR, F7), reflecting thrombophilic predisposition.

### **Practical significance of the dissertation**

1. The results of the study provide an opportunity for early identification of patients at high risk of developing vascular complications of the ocular fundus in the post-COVID period and can be effectively used in clinical practice (COVID-19).

2. The identified Doppler ultrasonography parameters (blood flow velocity in the central retinal artery and posterior short ciliary arteries) and genetic markers (mutations in the PAI-1, ITGA2, F7, MTHFR, and MTRR genes) are reasonably considered reliable criteria for personalized diagnosis and tools for clinical prediction. The demonstrated relationship between the number of risk alleles and the probability of vascular pathology allows the use of a patient's genetic profile for risk stratification and early identification of individuals with a high likelihood of developing retinal vein occlusions in the post-COVID period, enabling personalized monitoring and prevention.

3. The developed predictive model is ready for implementation in the practice of ophthalmologists, therapists, and cardiologists, ensuring optimization of patient referral pathways and improving the effectiveness of prevention of severe vascular complications.

4. The obtained results form a scientific basis for the development of clinical guidelines and serve as a foundation for further research in the field of post-COVID vascular pathology.

### **Key Provisions Submitted for Defense**

1. During the pandemic and post-pandemic observation period (2020–2022), an increase in the incidence of vascular pathology of the posterior segment of the eye (155 cases) was observed compared with the pre-pandemic period (2018–2019), mainly due to retinal vein occlusive lesions, as confirmed by the results of a retrospective analysis of hospital admissions (COVID-19).

2. In patients who had COVID-19, the development of retinal vein occlusions was associated with more pronounced clinico-morphometric retinal changes (mean retinal thickening of 25–30  $\mu\text{m}$ ) and impaired ocular hemodynamics (a reduction in blood flow in the central retinal artery by  $40.19 \pm 16.05\%$  during systole and  $46.96 \pm 19.96\%$  during diastole; in the posterior short ciliary arteries by  $39.87 \pm 15.03\%$  and  $52.20 \pm 16.47\%$ , respectively) compared with the post-COVID group without vascular pathology. These changes were interrelated and were more pronounced in the presence of polymorphisms in genes of the hemostasis and folate metabolism systems (PAI-1, ITGA2, F7, MTHFR, and MTRR), confirming the multifactorial nature and the role of individual predisposition in the pathogenesis of post-COVID vascular disorders of the posterior segment of the eye.

3. In the developed predictive model, the most informative parameters were ocular Doppler ultrasonography indicators reflecting regional perfusion status, as well as polymorphisms of hemostasis-related genes (PAI-1, ITGA2, F7, MTHFR, and MTRR). The combined model demonstrated high discriminative ability (AUC up to 0.94).

### **Results**

1. The retrospective analysis revealed an increase in the incidence of vascular pathology of the posterior segment of the eye during 2018–2022, with a peak growth in 2021 (+48.9%). At the same time, the proportion of patients with a history of COVID-19 exceeded 50% in 2021–2022, which allows coronavirus infection to be considered a significant risk factor for retinal vascular complications (COVID-19).

2. Significant arterial hemodynamic disturbances were identified in patients with retinal vein occlusions, characterized by marked changes in systolic and diastolic blood flow velocity in the central retinal artery and posterior short ciliary arteries ( $p = 0.001$ ), indicating pronounced dysregulation of retinal perfusion.

3. Statistically significant associations were found between retinal vein occlusions and polymorphisms of the PAI-1, ITGA2, F7, MTRR, and MTHFR genes ( $p < 0.001$ ), indicating their role in impaired fibrinolysis, platelet aggregation, and folate metabolism. In contrast, polymorphisms of F2, F5, F13, FGB, MTR, and ITGB3 genes did not demonstrate a significant effect. The identified genetic features may contribute to the development of post-COVID endothelial dysfunction and increase the risk of thrombotic complications.

4. A multifactorial predictive model for the risk of retinal vein occlusion in the post-COVID period was developed, in which the most informative predictors were ocular Doppler ultrasonography parameters and polymorphisms of the PAI-1, MTRR, and ITGA2 genes, with additional influence of age. The combined approach provides high model discriminative ability (AUC up to 0.94) and enables effective risk stratification of patients.

#### **Evaluation of results**

The main materials and provisions of the dissertation were presented at international medical congresses and conferences.

#### **Publications on the topic of the dissertation**

The dissertation topic and research results have been published in 6 scientific papers, including: 3 articles in journals indexed in the Scopus database and 3 articles in journals included in the List of the Committee for Quality Assurance in Science and Higher Education of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (KOKSNVO MSHE RK).

There are also 4 certificates of entry into the State Register of Rights to Objects Protected by Copyright: “Algorithm for early identification of predictors of cardiovascular diseases in patients with retinal vascular occlusion and re-occlusion.” Registration date: 16.05.2024. Certificate No. 45894. “Questionnaire for early detection of visual disorders in patients with post-COVID vascular pathology.” Registration date: 04.05.2024. Certificate No. 45466. “Predictive model of post-COVID vascular pathology of the posterior segment of the eye based on clinical and genetic characteristics.” Registration date: 04.05.2026. Certificate No. 71372. “Algorithm for applying the predictive model of post-COVID vascular pathology of the posterior segment of the eye.” Registration date: 04.05.2026. Certificate No. 71370.

In addition, there is 1 act of implementation of research results into the practical healthcare system.

**Personal contribution of the dissertation candidate.** The dissertation was independently carried out by the author at all stages of the research process, from defining the aim and objectives to theoretical and practical implementation. The practical part included data collection, including patient interviews to obtain informed consent, medical history taking, instrumental examinations, data interpretation, as well as genetic testing. The author also conducted a literature review on the research topic, created a database, performed statistical data analysis, interpreted the results, and developed a predictive model.

#### **Volume and structure of the dissertation**

The dissertation was completed in accordance with the established requirements and consists of a list of abbreviations and symbols, an introduction, a literature review, a description of materials and methods, results of original research, and a conclusion including findings, practical recommendations, and a reference list. The dissertation is presented on 122 pages of computer-typed text and is illustrated

with 38 figures, 19 tables, 7 diagrams, and 4 models. The bibliographic list includes 175 references.