

Вдоушкина Елизавета Сергеевна

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ОПРЕДЕЛЕНИИ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ С ПНЕВМОНИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

3.1.29. Пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Самара 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант

Доктор медицинских наук, профессор **Бородулина Елена Александровна**

Официальные оппоненты:

Старшинова Анна Андреевна - доктор медицинских наук, начальник Управления научными исследованиями, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Мордык Анна Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Игнатова Галина Львовна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Красноярск.

Защита диссертации состоится «22» октября 2025 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.07 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке по адресу: 443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171 и на сайте (<https://samsmu.ru/scientists/science/referats/2025/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Бабанов Сергей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Пандемия COVID-19 существенно изменила подходы к наблюдению и ведению пациентов с пневмониями различной этиологии (Стародубов В.И., 2022; Аккалаева И.А., 2023; Бонцевич Р. А., 2023). Пульмонологические отделения стали первыми, кто столкнулся с больными новой коронавирусной инфекцией (НКИ) еще до объявления пандемии, вирус характеризовался высокой контагиозностью и быстрым развитием двусторонних поражений легких, высокой смертностью населения (Cascella M., 2020; Trougakos I.P., 2021; Веселова Е. И., 2020; Черняк А.В., 2022). В этот период отмечалась преимущественная настороженность в диагностике пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, тогда как поражения легких других этиологий со схожими клинико-лучевыми симптомами оставались недостаточно диагностированными, что откладывало проведение необходимых обследований и затрудняло маршрутизацию. Возможности персонализированного подхода в тактике ведения пациентов и применение искусственного интеллекта (ИИ) являются трендами современной медицины и соответствуют стратегии развития медицины Российской Федерации (Трунин А. О., 2022; Федулов Д.В.Ю 2023; Corman V. M., 2020). Внедрение технологий ИИ помогает на новом уровне рассмотреть подходы к стратификации рисков и определению наиболее уязвимой по неблагоприятному исходу группы пациентов для снижения смертности и повышения качества жизни больных, перенесших тяжелое течение новой коронавирусной инфекции (Li G., 2020; Seliverstov P., 2021, Yamaguchi F. S. M., 2022).

Случаи появления НКИ в России зарегистрированы в начале апреля 2020 года, а уже к концу апреля с ней столкнулось большинство регионов РФ. Характер течения пандемии НКИ укладывался в категорию масштабной эпидемической катастрофы (Стародубов В.И., 2022; Старшинова А.А., 2023). Прошедшая пандемия стала основанием для проведения научных исследований по изучению коронавирусной инфекции во всем мире не только в период пандемии, но и анализа для вынесения уроков для будущего. На фоне чрезвычайной ситуации для системы здравоохранения необходимо было, помимо вопросов врачебной тактики, создание контакта с населением для снижения паники, быстрое реагирование на обращения граждан и достижение качества оказания помощи и снижения смертности (Бакаева С. Р., 2022; Богомякова Е.С., 2023).

Возникшая необходимость в обработке больших данных неизвестной инфекции требовала внедрения технологий ИИ и ускорения цифровизации в медицине (Гольдина Т.А., 2021; Грибова В.В., 2022). Проводимые мероприятия требовали совершенствования разрабатываемых клинических рекомендаций, всего их было создано 18 за 2 года, и при этом многие вопросы

остались спорными и нерешенными, в том числе вопросы дифференциальной диагностики. Заболевания легких продолжают занимать ведущие позиции в структуре инфекционных болезней и остаются одной из основных причин смертности. Пандемия COVID-19 значительно увеличила бремя пневмоний во всем мире. Для предупреждения подобных катастроф в период большого информационного потока где человеческого ресурса недостаточно, необходима разработка информационных продуктов, обладающих возможностью обработки больших баз данных для извлечения однородной информации, поступающей с нарастающей частотой, предупреждающей о появлении роста схожей патологии.

Формирование новых подходов в выборе тактики ведения пациентов с поражением легких различного генеза, в том числе на фоне COVID-19, является необходимым в современных условиях. Различия в степени тяжести пациентов при поражении вирусными агентами требуют обоснованного назначения видов и объемов медицинской помощи. В связи с эпидемиологической определенностью возникновения новых эпидемий и пандемий, необходима не только модификация существующих, но и формирование новых подходов для работы пульмонологической службы в будущем, невозможных без внедрения технологий искусственного интеллекта.

Степень разработанности темы

В настоящее время сформированы подходы в определении тактики ведения пациентов с вирусной пневмонией, в том числе обусловленной воздействием вируса SARS-CoV-2 (Йокота Ш., 2020; Chu D. K. W., 2020; Kim H., 2020; Зыков К.А., 2021; Куликова И.Б., 2022; Генералова Л. В., 2023; Дворецкий Л. И., 2022; Аккалаева И.А., 2023; Боровкова Н.Ю., 2024). Благодаря междисциплинарному подходу, внедрению новых технологий в лабораторной практике, применению инструментальных методов и технологий ИИ, уже разработаны подходы к ведению пациентов с тяжелым течением вирусных пневмоний различной этиологии (Железнякова И. А., 2020; Monaghesh E., 2020; Партас И.Р., 2021; Резункова О. П., 2021; Gajarawala S. N., 2021; Бакиров Б.А., 2023; Левашкин С. П., 2023). За последние годы накоплен большой опыт в изучении и понимании течения COVID-19. Применение методов вакцинопрофилактики, своевременного проведения ПЦР-тестирования, изоляция пациентов и широкое внедрение методов лучевой диагностики наряду с трансформацией вируса SARS-CoV-2 позволили снизить число тяжелых и неблагоприятных случаев исходов COVID-19.

С периода начала пандемии проведено множество клинических исследований по изучению особенностей клиники, оценке рентгенологических изменений, гемостаза, иммунологии. В настоящее время активно ведутся работы по изучению «постковидного синдрома», с определенной периодичностью создаются клинические рекомендации. Появились

различные работы по созданию «калькуляторов» в помощь врачу для принятия решений в работе с пациентами.

Несмотря на достигнутые успехи и накопленные знания за достаточно короткий период времени, ковидная инфекция потенцировала врачебное и научное сообщество к необходимости пересмотра подходов в тактике ведения пациентов с подозрением на вирусное поражение легких, а также в дифференциальной диагностике и персонализированной тактике ведения пациентов с применением методов ИИ. В доступной литературе нет работ по системному подходу к возможным новым пандемиям вирусной этиологии. Востребовано создание продуктов ИИ и систем поддержки принятия врачебных решений (СППВР) на основе приобретенного опыта. В условиях развития современной медицины является актуальным формирование комплексного подхода к использованию в практике врача достижений цифровизации, применения телемедицины и внедрения технологий ИИ. В условиях пандемии это становится актуальным для пульмонолога при оказании помощи пациентам с поражением легких вирусной этиологии.

Цель исследования

Разработка новой концепции диагностики при подозрении на вирусное поражение легких и внедрение персонализированного подхода в тактике ведения пациентов с применением методов искусственного интеллекта с целью стратификации рисков тяжелого течения заболевания, предотвращения развития неблагоприятных исходов.

Задачи исследования

1. Выявить наиболее значимые факторы риска тяжелого течения с выделением предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с пневмониями вирусной этиологии на основании анализа данных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования с формированием «виртуального» портрета пациента.

2. Изучить особенности клеточного звена иммунитета на различных этапах течения заболевания и определить корреляционную зависимость между выявленными изменениями, клинической симптоматикой и лучевыми признаками вирусного поражения легких.

3. Провести многофакторный анализ данных и стратификацию факторов риска развития тяжелого течения вирусной пневмонии для разработки прогностической модели неблагоприятного течения COVID-19 с применением методов машинного обучения для персонализированного подхода в выборе тактики ведения пациентов с различной степенью вирусного поражения легких.

4. Определить диагностическую значимость клинико-рентгенологических, лабораторных и иммунологических параметров для диагностики поражения легких различными

вирусными агентами с разработкой программы дифференциальной диагностики в условиях стационара общего профиля на различных этапах

5. Разработать новую концепцию системы принятия решений у пациентов с подозрением на вирусное поражение легких на основании стратификации рисков тяжелого течения и последствий пневмоний с персонализированным подходом в выборе тактики ведения и их наблюдения с учетом различий клинического, иммунологического и лучевого комплекса данных, результатов машинного обучения и внедрения телемедицинских технологий.

6. Определить значимость применения сформированной концепции и представить пути реализации полученных подходов дифференциальной диагностики вирусных пневмоний от выявления до определения тактики ведения и дальнейшего наблюдения с учетом тяжести течения заболевания.

Научная новизна

1. Впервые проведен многофакторный анализ клинико-лабораторных, иммунологических и инструментальных данных с формированием «виртуального портрета пациента» с поражением легких вирусной этиологии и моделированием тяжелого течения вирусной инфекции с применением методов машинного обучения для прогнозирования и персонализированного подхода в тактике ведения пациентов. Определены факторы риска летального исхода при ковид-ассоциированной пневмонии: наличие двух и более сопутствующих заболеваний обменного характера и сердечно-сосудистой системы (ожирение (70,5%; $p < 0,05$), хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (67,9%; $p < 0,05$), ишемическая болезнь сердца (57,7%; $p < 0,05$), сахарный диабет (СД) 2-го типа (37,2%; $p < 0,05$), хронические болезни почек (ХБП) (42,3%; $p < 0,05$).

2. Доказано наличие корреляционной зависимости между показателями клеточного иммунитета и степенью поражения легочной ткани вирусом SARS-CoV-2. Выявлена обратная корреляционная связь между уровнем лимфоцитов и тяжелым поражением легких по данным компьютерной томографии (КТ) ($r = -0,54$; $p < 0,038$), а также прямая связь с уровнем нейтрофилов ($r = 0,5$; $p = 0,023$), что расширяет понимание патогенеза и способствует разработке более точных диагностических критериев.

3. Впервые выявлены ключевые параметры неблагоприятного течения COVID-19, а именно трехдневная гипертермия выше $38,0^{\circ}\text{C}$ (89,7%, $p < 0,05$), двустороннее поражение легких ($>25\%$ по КТ), сатурация $<93\%$, дыхательная недостаточность выше второй степени, выраженная миалгия и одышка, наличие соотношения нейтрофилов к лимфоцитам $>5,1$, нулевой уровень эозинофилов, повышение СОЭ ($p = 0,003$), снижение уровня гемоглобина ($p = 0,029$), повышенные

уровни глюкозы, АСТ, мочевины, СРБ ($p=0,042$) с формированием прогностической модели тяжести течения ковид-ассоциированной пневмонии.

4. Впервые доказана значимость гепсидина при значениях $\leq 768,044$ пг/мл ($p<0,001$) в качестве дополнительного маркера поражения легких, ассоциированного с нарушениями газообмена легочной ткани при наличии «матового стекла» более 30% по КТ легких при COVID-19 с высоким уровнем чувствительности (98,5%) и специфичности (97,6%, ROC AUC 0,977), что особенно важно в условиях эпидемических ограничений применения функциональных методов исследования легких.

5. Впервые выявлены основные критерии поражения легких с паттерном «матового стекла» на фоне ВИЧ-инфекции, где молодой возраст (медиана возраста 40 лет, $p<0,001$), сатурация кислорода периферической крови (медиана 94%, $p=0,001$), орофарингеальный кандидоз ($p=0,003$), снижение в 1,3 раза уровня эритроцитов и гемоглобина ($p<0,0001$) при снижении в 1,9 раз уровня ферритина ($p<0,004$) являются диагностически значимыми при дифференциальной диагностике на этапе маршрутизации.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные формируют новое направление оказания медицинской помощи и могут использоваться в практической деятельности поликлинических и стационарных медицинских организаций, первыми сталкивающимися с проявлениями пандемий.

Разработан комплексный подход к выявлению ключевых факторов риска тяжёлого течения вирусных пневмоний и предикторов неблагоприятного исхода на основе интеграции клинических, лабораторных и инструментальных данных с формированием «виртуального» портрета пациента, что позволяет повысить точность прогнозирования и обеспечивать персонализированный подход к оптимизации медицинской помощи и снижению осложнений.

Впервые разработана универсальная прогностическая модель тяжелого течения COVID-19 на основе многофакторного анализа с применением методов машинного обучения, обеспечивающая персонализированный подход к ведению пациентов с учетом выраженности симптомов интоксикации, изменения маркеров воспаления на фоне степени поражения легких вирусом SARS-CoV-2.

Впервые сформирован персонализированный подход к тактике ведения пациентов с вирус-ассоциированными пневмониями на основании учета наиболее значимых факторов риска (наличие метаболических нарушений (ожирение и сахарный диабет 2 типа), хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, ишемическая болезнь сердца, хронические болезни

почек), иммунных нарушений с формированием модели неблагоприятного течения COVID-19 с применением машинного обучения и возможности подбора наиболее эффективной терапии.

Предложена новая концепция принятия клинических решений с учетом стратификации рисков, персонализированного подхода и интеграции телемедицинских технологий, направленная на повышение качества ведения пациентов с вирус-ассоциированной пневмонией с внедрением инновационных подходов в клиническую практику и формированием универсального подхода для оперативного внесения изменений в реальной клинической практике с возможностью быстрого реагирования на возникающие инфекционные вспышки и предотвращения пандемий.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа написана в классическом стиле, соответствует критериям ГОСТ Р 7.0.11-2011. Представлена оригинальная методология, обоснована актуальность темы, определены цели и задачи работы. Работа соответствует Стратегии научно-технического развития РФ заключается в повышении эффективности оказания медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией и поражением легких. Работа выполнялась в пульмонологическом центре городской больницы, где в период начала пандемии сформирован «ковид»-госпиталь.

В исследовании поэтапно были охарактеризованы группа пациентов, первыми поступивших с пневмониями, особенностям диагностики и лечения в начале пандемии; группа пациентов для выявления особенностей течения «ковид»-пневмонии в сравнении с внебольничной и пневмоцистной пневмонией; группа пациентов для определения особенностей течения заболевания в зависимости от сроков поступления в стационар и по гендерному признаку; группа пациентов, обратившихся за медицинской помощью дистанционно с использованием телемедицинских технологий, амбулаторно или в приемное отделение.

В соответствии с дизайном исследования на основе полученных результатов выделены критерии для создания СППВР при любых пандемиях. Разработан дневник пациента для амбулаторного лечения внебольничной пневмонии в период вспышек вирусных инфекций. Создан подход к стратификации оказания помощи при поражениях легких вирусной этиологии.

Положения, выносимые на защиту

1. Оценку тяжести течения инфекционного процесса и подходов к тактике ведения необходимо проводить на основании комплексной оценки состояния пациента, паттерна «матового стекла», тяжести коморбидной патологии, характеристики маркеров системного воспалительного ответа в клиническом анализе и биохимических показателей крови,

определяющих тактику ведения и маршрутизацию пациентов с вирус-ассоциированной пневмонией независимо от результатов ПЦР-теста.

2. КТ-признаки поражения легких должны быть оценены в сочетании с гемостазиологическими показателями, уровнями лимфоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, с параметрами клеточного иммунного ответа, значимых для оценки тяжести и прогноза заболевания для проведения мероприятий по предотвращению развития осложнений и неблагоприятного течения вирус-ассоциированной пневмонии.

3. При проведении дифференциальной диагностики поражений легких с паттерном «матового стекла» по данным КТ легких показатель снижения уровня гепсидина при отсутствии лейкоцитоза, и снижение числа эозинофилов являются значимым критерием снижения оксигенации ткани легкого ($p < 0,001$) и ассоциированы с неблагоприятным течением вирус-ассоциированной пневмонии.

4. «Виртуальный» портрет пациента и терминологический справочник, сформированный на основе опросника с включением статистически значимых отклонений в общеклинических лабораторных и инструментальных обследованиях, представленных в онтологии базы знаний при комплексной оценке состояния пациента, характерный для текущей инфекции, позволяют разработать систему поддержки принятия врачебных решений, оптимизировать работу колл-центров и телемедицинской помощи для сокращения времени диагностики, оптимизации амбулаторного сопровождения пациентов и регуляции связи пациента с врачом.

5. Прогностическая модель риска смерти с высокой прогностической точностью (площадь под ROC-кривой 96%), построенная методами машинного обучения на этапе первичного приема при получении клинико-лабораторных и инструментальных данных позволяет стратифицировать помощь с выбором тактики ведения, повышая доступность медицинской помощи и снижая нагрузку на первичное звено.

6. Системы поддержки принятия врачебных решений для маршрутизации и стратификации оказания помощи концептуальны для применения в условиях пульмонологической службы при начальных признаках роста заболеваний легких, связанных с периодами распространения вирусных инфекций.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным объемом исследований в период пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) с применением современных методик статистического анализа. Результаты обработаны согласно принципам доказательной медицины и проанализированы с помощью традиционных методов

описательной статистики с использованием вариационного, регрессионного, дисперсионного, системного многофакторного анализа.

Апробация результатов

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Ежегодных Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (2021-2024 гг., г.Москва), Ежегодных Всероссийских Конгрессах по инфекционным болезням с международным участием имени академика В.И.Покровского (2023-2025 гг., г.Москва), XII Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (2023 г., г.Санкт-Петербург), Научно-технической конференции с международными участием «Информационные системы и технологии» (2023, г.Самара), Всероссийском медицинском форуме «Жигулевская долина» (2023-2025 гг., г.Самара), VIII Всероссийской научно-практической конференции по Искусственному интеллекту в здравоохранении и системам поддержки принятия врачебных решений ИТМ ИИ (2024 г., г.Москва); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы туберкулеза и ассоциированной патологии», посвященной 50-летию основания кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии Омского государственного медицинского университета (2024 г., г.Омск), Образовательных неделях ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (2021-2024 гг., г.Самара); конференции «Вероятностные методы в анализе и теория аппроксимации – 2024» (2024 г., Санкт –Петербург).

Проект по результатам диссертационного исследования стал победителем программы «Акселерация-ИИ», который в 2022 году проводился Фондом содействия инновациям в рамках федерального проекта «Искусственный интеллект» национальной программы «Цифровая экономика», прошел программу акселерации в Особой экономической зоне «Иннополис».

Апробация диссертации проведена 29 апреля 2025 года на совместном заседании кафедр фтизиатрии и пульмонологии; внутренних болезней; профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора В. В. Косарева; амбулаторно-поликлинической помощи с курсом телемедицины; кафедры хирургических болезней детей и взрослых; кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №10 от 29.04.2025).

Внедрение результатов исследования

Основные положения диссертационной работы включены в практические занятия и лекционный курс для студентов, ординаторов и врачей пульмонологов на кафедре фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Материалы исследования и рекомендации внедрены в работу ГБУЗ СО «Самарская городская больница №4», ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника № 13 Железнодорожного района», ГБУЗ Самарская областная клиническая больница им.В.Д.Середавина, многопрофильной клиники «Реавиз», ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница №5» в виде актов внедрения результатов научной работы, получен патент РФ на полезную модель, свидетельства о регистрации программ для ЭВМ. Сформированный опросник выделяет ведущий симптомокомплекс работы колл-центров и регистратуры для определения маршрутизации пациентов с поражением легочной ткани при оказании медицинской помощи. В период пандемий применено ведение амбулаторного лечения с использованием электронного дневника пациента.

Личный вклад автора

Автором на основе анализа доступных научных публикаций в ведущих научных медицинских журналах и собственных наблюдений сформирована идеология диссертационного исследования, продуман дизайн исследования, цель и задачи работы. Диссертант как врач пульмонолог самостоятельно осуществил поиск литературных источников, сбор, обработку, оформление и анализ собранных баз данных, разработал этапы исследования, отбор пациентов и их включение в исследование. Автором лично опубликованы основные результаты исследования. Автор принимал непосредственное участие в создании и разработке компьютерных программ, полезной модели, работе на платформе СППВР. Написание текста диссертации и автореферата проведены самостоятельно автором

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Работа выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ «Поражение легких инфекционной этиологии. Совершенствование методов выявления, диагностики и лечения» (14.05.2021). НИОКТР № 121051700033-3.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют шифру и формуле специальностей: 3.1.29. Пульмонология. Область науки: 3. Медицинские науки, и направлениям исследования:

пунктам 2. Клинические, биохимические, биофизические, иммунологические исследования системы защиты органов дыхания в норме и при различных патологических состояниях. 4. Диагностика и клиника наследственных и приобретенных болезней респираторной системы, а также патологических состояний, возникающих в экстремальных условиях, с привлечением широкого спектра лабораторных, клинических и инструментальных исследований, с использованием методов статистического анализа и обобщения клинических данных. 7. Статистическое наблюдение и эпидемиология болезней органов дыхания.

Публикации по теме диссертации

Диссертант имеет 109 печатных работ, из них по теме диссертации опубликовано 27 работ в журналах, включенных ВАК Минобрнауки РФ в перечень рецензируемых научных изданий, из них 11 статей в журналах из перечня ВАК по специальности 3.1.29. Пульмонология, 8 статей в журналах Scopus. Получены патент РФ на полезную модель, 5 свидетельств о регистрации программ ЭВМ, 4 свидетельства о регистрации баз данных, 10 актов внедрения в практику результатов научной работы.

Объем и структура диссертации

Диссертация написана на 222 страницах текста, содержит 32 таблицы, 40 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, пяти глав по результатам собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список содержит 296 наименований источников, из которых 158 отечественных и 138 зарубежных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование являлось одноцентровым когортным, данные получены методом сплошного наблюдения. Дизайн исследования комбинированный, смешанный, многоэтапный, включающий элементы ретроспективного анализа, кросс-секционного исследования, проспективного наблюдения и разработки прогностической модели с применением методов искусственного интеллекта. Протокол исследования был одобрен комитетом по биоэтике ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 211 от 07.02.2020).

Объектом исследования явились пациенты с пневмониями, госпитализированные в пульмонологическое отделение в период пандемии COVID-19 с 2020 по 2023 годы. Критерии включения: возраст старше 18 лет, лучевой паттерн «матового стекла» по результатам КТ легких, наличие ПЦР теста на определение РНК SARS-CoV-2, информированное добровольное согласие

на участие в исследовании. Критерии не включения: возраст до 18 лет, отсутствие информированного добровольного согласия на участие в исследовании, беременность, туберкулез легких. Исследование проводилось в пять этапов (таблица 1).

Таблица 1 – Формирование этапов исследования и характеристика включенных на каждом этапе пациентов

1 этап. Анализ ситуации по респираторным инфекциям в период распространения НКИ в условиях пульмонологического отделения многопрофильного стационара	Общеклиническая характеристика пациентов с НКИ, госпитализированных с поражением легочной ткани в зависимости от результата ПЦР-теста SARS-CoV-2	Пациенты, госпитализированные в пульмонологическое отделение (n=92)
	Выявление особенностей гематологических и гемостазиологических показателей и клеточного звена иммунитета при коронавирусной инфекции COVID-19 в сравнении с группой пациентов с неспецифической внебольничной пневмонией	Пациенты с диагнозом «внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония средней тяжести» (n=40)
2 этап. Изучение клинико-лабораторных особенностей поражений легких у пациентов, госпитализированных в пульмонологическое отделение на этапе начала пандемии	Клинические характеристики пациентов на стационарном лечении в ковидном госпитале в зависимости от сроков обращения и тяжести состояния пациентов.	143 пациента: первая группа (обращение <7 дней от появления первых симптомов) n=94; 2 группа (>7 дней), n=49.
	Определение гендерных особенностей COVID-19	225 пациентов: 85 мужчин, 140 женщин.
3 этап. Формирование системного подхода для комплексной оценки пациента в клинической практике с применением цифровых технологий и методологий искусственного интеллекта	Формирование опросника по жалобам и клиническим проявлениям на основании полученных данных о НКИ Выделение ведущего симптомокомплекса у больных с вирус-ассоциированным поражением легких Работа сервиса IASPaas с данными о пациентах с вирус-ассоциированным поражением легких Оценка состояния пациента с НКИ с использованием телемедицинских технологий	Пациенты, обратившиеся за медицинской помощью дистанционно, амбулаторно или в приемное отделение (n=992)

4 этап. Сравнительный анализ особенностей поражения легких с синдромом «матового стекла» при COVID-19	Дифференциальная диагностика поражений легочной ткани в сравнении с пневмоцистной пневмонией в регионе с высоким распространением ВИЧ-инфекции Изучение потенциала диагностического маркера COVID-19 - гепсидина сыворотки крови	Пациенты с НКИ (группа 1, n=68) и пациенты с пневмоцистной пневмонией (ПП) и ВИЧ-инфекцией (группа 2, n=44).
5 этап. Разработка системного подхода к стратификации помощи при подозрении на развитие эпидемий респираторных вирусных инфекций	Определение предикторов летальных исходов Создание прогностической модели на основе системного анализа факторов, влияющих на течение инфекционного поражения легких алгоритмами машинного обучения	Пациенты, госпитализированные с поражением легочной ткани COVID-19-этиологии (n=295)

В работе использовались традиционные клинические, лабораторные и инструментальные, статистические методы исследования, методы машинного обучения. Методы лабораторной диагностики: общий анализ крови (ОАК) выполнялся с использованием гематологического анализатора Medonic 20. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли по методу Солли. Вычисляли индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ) и коэффициент (К), характеризующий отношение процентного содержания нейтрофилов к процентному содержанию лимфоцитов. Интегральный показатель – индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ) – определяли по отношению суммы нейтрофилов, эозинофилов и базофилов к сумме мононуклеаров (лимфоцитов и моноцитов). В качестве референс-значения брали $1,96 \pm 0,04$. Уровень субпопуляций лимфоцитов определяли с использованием цитометра FACS Calibur (BD, США) и меченных ФИТЦ и фикоэритрином моноклональных антител (Сорбент, Россия). Лабораторные показатели системы гемостаза (фибриноген по Клауссу, уровень протромбина по Квику (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО)) определяли с использованием коагулометра AutoClot (RAL, Испания). Определение ферритина проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «CobasIntegra 400+» фирмы «Roche-Diagnostics» (Швейцария) с применением коммерческих наборов реактивов фирмы «Roche-Diagnostics» (Швейцария, Германия). Референтные значения ферритина – 30-400 мкг/л для мужчин и 15-150 мкг/л для женщин. Определение гепсидина проводили методом ИФА набором «ELISA Kit for Hepsidin (Hepc)» (Китай) на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит» производства «Вектор-Бест» (Россия). Референтные значения 600-23300 пг/мл.

Молекулярно-генетические и бактериологические методы. Для выявления РНК SARS-CoV-2 всем при поступлении проводился тест из назальных и/или назофарингеальных мазков с

использованием тест-системы «РеалБест РНК SARS-CoV-2» методом ПЦР в обратной транскрипции. Серологическая диагностика ВИЧ-инфекции проводилась с подтверждением результата методом иммуноблоттинга. В течение первых двух суток проводилась микроскопия мокроты по Цилю-Нильсену.

Методы инструментальной и лучевой диагностики. Сатурация кислорода измерялась в приемном покое с помощью портативного пульсоксиметра. При поступлении в приемном покое проводилось КТ органов грудной клетки.

Методы машинного обучения. Был осуществлен поиск симптомокомплекса, характерного для текущей инфекции у пациентов на этапе их обращения в лечебное учреждение с помощью облачной интеллектуальной платформы IACPaas, где симптомокомплекс был представлен в терминах предметных специалистов, на основе базы знаний медицинских наблюдений. В структуру интеллектуальной платформы входит база знаний, созданная на основе специальных онтологий. Онтология содержит определения всех необходимых классов объектов структуры, позволяющих формировать актуальные медицинские знания для мониторинга вирусных заболеваний. Программными компонентами системы сбора и анализа информации, поступающей от пациентов являются подсистема ввода данных от пациентов, представляющая собой адаптивный онтолого-ориентированный веб-интерфейс для наполнения базы данных о первичных наборах жалоб; подсистема анализа наборов жалоб и выделения единого симптомокомплекса. Гипотезы о заболеваниях на основе выявленных симптомокомплексов производились с использованием разработанных баз знаний о заболеваниях и при использовании методов машинного обучения.

Принципиальные отличия предлагаемого решения:

1. Декларативное семантическое представление базы знаний, включая причинно-следственные связи (во всех остальных решениях часть знаний встраивается в машину вывода, что требует изменения решателя при изменении базы знаний);
2. Формирование базы знаний с помощью редакторов, управляемых онтологией с поддержкой нескольких типов пользовательских интерфейсов; наряду с семантическим представлением обеспечивает возможность экспертам без инженеров знаний самим формировать и редактировать базы знаний на протяжении всего жизненного цикла интеллектуального сервиса;
3. Разработка решателя на основе онтологии, в котором база знаний является фактическим параметром, обеспечивает сопровождение базы знаний без модифицирования решателя; решатель реализован с использованием агентного подхода, обеспечивающего возможность его распараллеливания
4. Детализированное объяснение не в форме трассировки вывода, а в форме обоснования, на основе онтологии обеспечивает понятное пользователям объяснение с разной степенью

детализации.

На этапе построения прогностической модели были проанализированы 84 показателя клинико-функционального статуса больных в день поступления. Конечная точка исследования представлена бинарным признаком: фатальным событием или его отсутствием. Разработана прогностическая модель с использованием алгоритмов машинного обучения - логистическая регрессия (ЛР), случайный лес (СЛ) и градиентный бустинг (ГБ). При оценке эффективности разработанных классификаторов использован метод 5-кратной перекрестной проверки (KFold). При расчете 95%-й доверительного интервала для AUC использовалось процентильное распределение результатов бутстрэпинга с сохранением пропорций классов в каждой бутстрэп-выборке. Отбор гиперпараметров проводился методом перебора с помощью GridSearchCV. Эти модели прогнозирования смертности были реализованы с помощью среды Google Colaboratory для работы с Python. Качество моделей оценивали по следующим метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC) и матрицы неточностей (confusion matrix), позволяющей определить точность (Precision), полноту (Recall) или чувствительность (Sensitivity) – истинный положительный показатель, специфичность (Specificity) – истинный отрицательный показатель, F1-score.

Использовались статистические критерии: критерий Шапиро-Уилка для проверки на нормальность распределения, в дальнейшем рассчитывались t-критерий Стьюдента критерий Манна-Уитни, критерии хи-квадрат и Фишера, отношение шансов (ОШ) – для оценки связи между определенным исходом и фактором риска. Результаты оценены как статистически значимые при значениях уровня значимости $p < 0,05$. Реализация анализа и обработка данных осуществлялись с помощью IDE R Studio (Version 4.3.1).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди поступивших на стационарное лечение большинство составили женщины (61,9%), средний возраст больных составил $58,99 \pm 1,49$ лет (ДИ95% 56,03-61,95), удельная доля пациентов в возрасте от 45 до 60 лет составила 45%, от 60 до 80 лет – 43,47%.

Результат ПЦР-теста на начало пандемии не мог использоваться как достоверный критерий для постановки диагноза COVID-19. Ведущим диагностическим критерием COVID-19 стал паттерн «матового стекла» на КТ. Двустороннее поражение легочной ткани было в 94,57%. Объем поражения легких до 25% был в 20,7%, от 25 до 50% - в 60,9%, от 50 до 75% - в 11,9%, от 75 до 90% - в 6,5%.

При анализе стандартного общего анализа крови в 26,0% случаев отмечалась лейкопения ($< 4,0 \times 10^9$ кл/л) с минимальным показателем уровня лейкоцитов $1,2 \times 10^9$ кл/л, только в 17,4% случаев наблюдался лейкоцитоз ($> 9,0 \times 10^9$ кл/л), средний показатель уровня лейкоцитов 1,19 (0,08

– $4,9 \times 10^9$ кл/л). Средние значения показателей ОАК, за исключением СОЭ и ИСЛ, не выходили за рамки референсных значений. Не было выявлено значимых корреляционных связей между показателями ОАК пациентов с возрастом. Однако, при сравнении показателей ОАК пациентов с группой здоровых доноров было выявлено статистически значимое снижение процентного и абсолютного содержания лимфоцитов, тромбоцитов и повышение процентного содержания нейтрофилов ($p < 0.0001$). Отмечалось значительное снижение процентного и абсолютного содержания лимфоцитов на 32,9% и 31,3%, соответственно ($p = 0,0001$), в 59,7% случаев лимфоциты находились в пределах референсных значений, в 38% отмечалась лимфопения и только в 3,2% – лимфоцитоз. На фоне нормального среднего показателя относительного уровня лимфоцитов (22,46%) отмечалась выраженная лимфопения ($1,1 \times 10^9$ кл/л), что сопровождалось и повышенным значением индекса сдвигов лейкоцитов (ИСЛ).

В качестве критерия прогноза развития новой коронавирусной инфекции рассматривалась численность тромбоцитов. В проведенном нами исследовании тромбоцитопения при средней тяжести заболевания отмечалась в 36,2% случаев, при тяжелой форме достигала 57,7% случаев. Тромбоцитопения ниже 100×10^9 кл/л была у 6% пациентов со средней тяжестью состояния, от 14% до 19% при более тяжелом течении заболевания. Определена обратная корреляция снижения уровней тромбоцитов и лейкоцитов, не имеющая статистической значимости. Вирусная инфекция вызывала системный воспалительный ответ и нарушала баланс между прокоагуляционными и антикоагуляционными механизмами гемостаза. У пациентов, находящихся в критическом состоянии, выявлено статистически значимое снижение уровня фибриногена, в среднем 3,96 (2,6 – 5,14 г/л), в 20% случаев уровень фибриногена был ниже 2 г/л.

При проведении ПЦР-теста на обнаружение РНК SARS-CoV-2 отрицательный результат чаще был при отсутствии контакта с COVID-19 в анамнезе, предшествующем лечению антибактериальными препаратами, положительный тест – чаще при потере обоняния, независимо от других признаков и малой степени поражения легких. У пациентов с положительным результатом теста ПЦР лейкопения и лимфоцитопения отмечалась в 1,7 и 1,4 раз чаще, чем в группе с отрицательным анализом ПЦР (37% случаев против 21,5% и 48,15% против 33,8% случаев, соответственно). Однако, сравнительный анализ средних значений показателей ОАК не выявил значимых различий таковых в группах пациентов с положительными и отрицательными результатами ПЦР-тестов. Лейкоцитоз ($> 9,0 \times 10^9$ кл/л) был в равной степени как в группе с положительными результатами ПЦР-теста, так и с отрицательными. Анализ распределения значений интегрального показателя ИСЛ в группе пациентов положительным результатом ПЦР-теста превышал 2,0 в 59,8% случаев (таблица 2).

Таблица 2 - Показатели ОАК при различающихся ПЦР тестах на РНК SARS-CoV-2

Показатель	ПЦР+ пациенты n= 27		ПЦР- пациенты n=65		p
	Хср. $\pm$ SD [min – max]	Me/ [25кв- 75кв]	Хср. $\pm$ SD [min – max]	Me/ [25кв-75кв]	
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	5,66 $\pm$ 3,6 [1,7-15,7]	4,3 [3,3 – 7,9]	6,3 $\pm$ 3,4 [1,2-16,7]	5,3 [4,3 – 6,8]	0,09
Лимфоциты, %	25 $\pm$ 10,9 [5-51]	24 [19 - 31]	24 $\pm$ 10,1 [3-55]	24 [16 - 30]	0,74
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл/л	1,3 $\pm$ 0,87 [0,33-3,77]	1 [0,6 – 1,8]	1,36 $\pm$ 0,65 [0,2-4,16]	1,34 [0,8 – 1,8]	0,2
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл/л	4,36 $\pm$ 0,55 [3,1-5,1]	4,5 [4 – 4,9]	4,46 $\pm$ 0,6 [2,2-5,68]	4,5 [4,1 – 4,9]	0,6
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл/л	177,2 $\pm$ 82,2 [35,4-357,0]	148 [118 - 210]	195,7 $\pm$ 82 [76-418]	180 [125 - 236]	0,3
СОЭ, мм/ч	18,37 $\pm$ 13 [3-55]	17 [9 - 23]	15,6 $\pm$ 11,2 [2-65]	14 [6,5 - 20]	0,3
Гемоглобин, г/л	132,4 $\pm$ 21,4 [68-170]	134 [125 - 146]	134,6 $\pm$ 23,2 [67-247]	134 [123 - 148]	0,95
Нейтрофилы, %	68 $\pm$ 10 [46 - 87]	69 [60 - 76]	68,6 $\pm$ 10,7 [37 - 94]	69 [62 - 76]	0,68
Нейтрофилы палочкоядерные, %	4,15 $\pm$ 1,7 [1-6]	4 [3 - 6]	4,1 $\pm$ 2,4 [1-17]	4 [3 - 5]	0,5
Нейтрофилы сегментоядерные, %	63,7 $\pm$ 9,9 [45-83]	63 [54 - 71]	64,5 $\pm$ 10,9 [32-86]	64 [58,5–73,5]	0,6
Эозинофилы, %	1,4 $\pm$ 1,1 [0-4]	1 [1 - 2]	1,67 $\pm$ 1,1 [0-4]	2 [1- 2]	0,23
Моноциты,%	5,8 $\pm$ 1,75 [3-11]	6 [4 - 8]	5,66 $\pm$ 1,87 [2-11]	6 [4 - 7]	0,8
ИСЛ, ед.	2,74 $\pm$ 1,75 [0,85-9]	2,26 [1,56 - 3]	3 $\pm$ 2,56 [0,6-19]	2,3[1,9 – 3,35]	0,66

Примечание: p – уровень значимости по критерию Манна - Уитни.

При проведении корреляционного анализа были выявлены статистически значимые прямые корреляционные взаимосвязи показателей уровня лимфоцитов и моноцитов у пациентов с положительными результатами ПЦР, обратные между показателями СОЭ и эозинофилов. В слабой степени коррелировали с женским полом лейкоцитопения, пониженный уровень гемоглобина и повышение ИСЛ (таблица 3).

Таблица 3 - Корреляционные связи данных пациентов с показателями ОАК

Показатель	r/p		
	ПЦР(+)	Возраст	Пол
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	-0,07/0,47	0,001/0,99	-0,25/0,02
Лимфоциты, %	0,42/0,0001	-0,13/0,17	0,1/0,36
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл/л	0,32/0,001	-0,2/0,1	-0,15/0,15
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл/л	-0,09/0,35	-0,14/0,15	-0,08/0,46
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл/л	0,14/0,14	-0,11/0,23	0,02/0,8
СОЭ, мм/ч	-0,37/0,0001	0,11/0,24	0,04/0,68
Гемоглобин, г/л	-0,14/0,84	0,006/0,1	-0,2/0,048
Нейтрофилы, %	-0,4/0,0001	0,13/0,16	-0,13/0,2
Эозинофилы, %	-0,1/0,3	0,08/0,44	0,12/0,25
Моноциты, %	0,4/0,0001	-0,12/0,9	-0,003/0,98
ИСЛ, ед.	0,03/0,76	-0,06/0,56	0,2/0,038

Примечание: r – коэффициент корреляции по Спирману, p – уровень значимости

Особенностью НКИ было то, что в случаях положительного результата ПЦР-теста инфекция чаще прогрессировала, минуя промежуточные стадии, от локальной в верхних дыхательных путях до вирусной пневмонии с ярко выраженными воспалительными реакциями всего организма, что приводило к острой респираторной недостаточности и мультиорганной патологии.

У пациентов на начальном этапе заболевания при степени поражения легких по КТ до $\leq 30\%$ были определены особенности клеточного звена иммунитета как предикторы тяжести заболевания. Отмечалась лимфопения ($< 1,1 \times 10^9$ кл/л) снижение абсолютного содержания CD3+-лимфоцитов у 34,4% пациентов на 30,8%, CD3+CD4+ – на 35%, CD3+CD8+ – на 6,7% ($p < 0,05$), CD16+CD56+-НК-клеток - на 29,4% ($p = 0,009$). Среднегрупповой уровень CD95+-лимфоцитов при COVID-19 в 3,2 раза выше. Повышенные уровни HLA-DR+/- ($> 20\%$) и CD3++HLA-DR+-лимфоцитов+/- ($> 6\%$) регистрировались у 60% и 86,7% пациентов соответственно. Выявлены корреляционные зависимости процентного содержания лимфоцитов и нейтрофилов при COVID-19 с процентом поражения легких по КТ ($r = -0,54$ и $r = 0,5$; $p < 0,05$, соответственно); процентного уровня CD16+CD56+-лимфоцитов с уровнями CD3+- и CD3-CD8+-лимфоцитов ($r = -0,7$; $r = 0,8$; $p < 0,05$, соответственно). Портрет пациента с поражением легких при госпитализации включал

предшествующую трехдневную гипертермию выше 38,0°C (89,7%, $p < 0,05$), двустороннее поражение легких ($>25\%$ по КТ), сатурацию $<93\%$, дыхательную недостаточность (ДН) выше 2 степени, выраженную миалгию и одышку, прогрессирующее течение на фоне лечения в 26,9%. Гематологические параметры показывали соотношение нейтрофилов к лимфоцитам >5.1 , нулевой уровень эозинофилов, повышенные уровни глюкозы, АСАТ, СРБ и мочевины, повышение СОЭ ($p=0,003$) и уровня С-реактивного белка ($p=0,042$), снижение уровня гемоглобина ($p=0,029$). На фоне нормального среднего показателя относительного уровня лимфоцитов (22,46%) отмечалась выраженная лимфопения ($1,1 \times 10^9$ кл/л) с повышенным значением ИСЛ (2,64). При числе лейкоцитов в пределах референсных значений (в среднем $4,5 \times 10^9$ кл/л), положительный ПЦР тест был в 27,45% случаев. Были выявлены корреляционные связи процентного содержания лимфоцитов и нейтрофилов с процентом поражения легких по КТ ($r=-0,54$ и $r=0,5$; $p < 0,05$, соответственно); процентного уровня CD16+CD56+-лимфоцитов с уровнями CD3+- и CD3-CD8+-лимфоцитов ($r=-0,7$; $r=0,8$; $p < 0,05$, соответственно). Показатели клеточного иммунитета на начальном этапе заболевания COVID-19 имеют ряд характерных особенностей, которые могут служить предиктором прогрессирования тяжести заболевания.

При поступлении пациентов в госпиталь для пациентов с COVID-19 на этапе приемного покоя требовалось проведение дифференциальной диагностики с неспецифическими бактериальными пневмониями. Была выделена группа сравнения – пациенты с внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонией (ВП) средней тяжести ($n=40$) со схожей картиной с исключением НКИ. Выявлено, что уровни лейкоцитов и лимфоцитов у пациентов с COVID-19 имели статистически значимо более низкие средние значения (в 2,5 раза каждый, $p < 0,001$), средние значения тромбоцитов и эритроцитов не выходили за рамки референсных и не имели значимых отличий в группах, уровень СОЭ был в 2,13 раз ниже ($p < 0,001$), чем в группе пациентов с ВП. У пациентов с ВП лимфоцитопения наблюдалась значительно реже - в 16,7% случаев. Уровень фибриногена превышал показатели группы сравнения на 45% ($p < 0,001$). В 3,2% случаев уровень фибриногена был ниже 2 г/л. Тромбоцитопения (менее 100×10^9 кл/л) наблюдалась в 12,2% случаев у пациентов с COVID-19, в группе пациентов с ВП – в 11,4%. В группе пациентов с ВП выявлены прямые корреляционные зависимости численности тромбоцитов с лейко- и лимфоцитами ($r = 0,43$, $p < 0,001$ и $r = 0,26$, $p = 0,01$, соответственно). Выявленные корреляционные связи между количественным содержанием тромбоцитов и лейко- и лимфоцитов, уровнем фибриногена с количеством лейкоцитов могут служить доказательством мнения, что продукция медиаторов иммуновоспалительной реакции при вирусной инфекции являются одним из внешних факторов, запускающих гиперкоагуляционные процессы. Было отмечено отсутствие изменений, характерных для ВП (повышение СОЭ и лейкоцитоз), что исключало понятие «пневмония» в привычном смысле, вирусная пневмония осложнялась реактивацией

бактериальной флоры, что можно считать осложненным течением НКИ. Выявление значимых отличительных особенностей позволили ввести термин «ковид-пневмония» с определенным набором, характерных именно для этого заболевания. Выявлена прямая корреляционная связь уровней тромбоцитов с лейкоцитами ($r=0,53$, $p<0,001$) и лимфоцитами у пациентов с коронавирусной инфекцией ($r=0,29$, $p=0,06$) (таблица 4).

Таблица 4 - Корреляционные зависимости показателей в группе пациентов с коронавирусной инфекцией

Показатель	r/p			
	Тромбоциты, $\times 10^9$ кл/л	Фибриноген, г/л	ПТИ, %	МНО, ед
Возраст	-0,1/0,3	-0,22*/0,04	0,03/0,8	0,16/0,1
Пол	0,02/0,8	-0,24*/0,02	0,2/0,055	-0,09/0,4
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	0,53*/<0,001	0,25*/0,02	0,2/0,06	0,13/0,2
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл/л	0,29* /0,006	-0,003/1,0	0,17/0,1	0,03/0,8
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл/л		-0,12/0,2	0,01/0,9	-0,07/0,5
ПТИ, %	0,01/0,9	0,01/0,9		0,7*/<0,001
МНО, ед.	-0,07/0,5	-0,08/0,4	0,7*/<0,001	

Примечание: r - коэффициент корреляции Спирмана, p – уровень статистической значимости, * - $p<0,05$

Анализ тяжести состояния пациентов с поражением легких при высокой вероятности новой коронавирусной инфекции и сроков обращения в пульмонологическое отделение показал, что большинство пациентов (66%) поступали в течение первой недели после появления симптомов, при этом в 55% случаев - в среднетяжелом состоянии. Положительные ПЦР-тесты на SARS-CoV-2 были в 32%, при отрицательном анализе ПЦР на SARS-CoV-2 ставился диагноз «Новая коронавирусная инфекция COVID-19, высоковероятная по КТ». Гендерные отличия в проявлениях COVID-19 были незначительными, в целом на стационарное лечение чаще поступали женщины после неэффективного амбулаторного лечения; общее тяжелое состояние при поступлении более характерно для женщин, имеющих положительный результат теста ПЦР на обнаружение РНК SARS-CoV-2 ($p=0,038$). Женщины чаще предъявляли жалобы на потерю обоняния ($p=0,02$). По данным лабораторных исследований у женщин в среднем чаще повышен

уровень эритроцитов ($p<0,001$), СОЭ ($p=0,003$), СРБ ($p=0,042$) и снижен уровень гемоглобина ($p=0,029$). У мужчин в среднем отмечались более высокие уровни креатинина ($p<0,001$).

Актуальной в период пандемии НКИ являлась задача по дифференциальной диагностике в связи с продолжающимся поступлением пациентов с другими патологиями, имеющими сходные клинико-рентгенологические проявления и требующими проведения дифференциально-диагностического поиска. В первую очередь приоритетной для дифференциальной диагностики была пневмоцистная пневмония, учитывая, что исследование проводилось в регионе с высоким распространением ВИЧ-инфекции. Был проведен сравнительный анализ пациентов с ковидной (1 группа, $n=68$) и пневмоцистной (2 группа, $n=44$) пневмонией (ПП). Пациенты 2 группы статистически значимо чаще были более молодого возраста ($p<0,001$, медиана 40 лет (39; 41)). ВИЧ-инфекция у пациентов с ПП была 4В-стадии у 72,7%, 5 стадии у 27,3%, медиана количества CD4+ Т-лимфоцитов - 34,5 (13; 57) кл/мл; 69,05% пациентов имели значения менее 50 кл/мкл. Пациенты с ВИЧ-инфекцией и ПП, имели сходные проявления, а именно паттерн «матового стекла» на КТ, жалобы на одышку, слабость, кашель, лихорадку. Статистически значимое отличие между группами было по уровню сатурации кислорода, медиана 95 (94; 97) % в 1 группе и 90,5 (88; 94)% во 2 группе, $p<0,001$. Выявлены отличия по показателям красной крови: эритроцитов (медианные значения 4,49 (4,1; 4,87) и 3,34 (3,0; 3,89) $\times 10^{12}/л$) и гемоглобина (137,5 (122,5; 147,5) и 109 (89; 177) г/л) в 1,3 раза больше при COVID-19, чем при ПП, $p<0,0001$.

Статистически значимые отличия показателей крови использовали в дифференциально-диагностическом поиске. Для гемоглобина: ROC AUC 0,855; $p<0,001$; чувствительность 75%; специфичность 84%; порог отсечения >122 г/л. Для эритроцитов: ROC AUC 0,887; $p<0,001$; чувствительность 85,3%; специфичность 77,3%; порог отсечения $>3,9 \times 10^9/л$. Между изученными показателями воспаления и параметрами клинического анализа крови внутри групп корреляционных связей не выявлено, применен метод корреляции рангов Спирмена (таблица 5).

Таблица 5 - Ранговая корреляция показателей внутри групп

Показатель	Группа 1		Группа 2	
	Коэффициент корреляции Спирмена / р-значение		Коэффициент корреляции Спирмена / р-значение	
	Гепсидин	Ферритин	Гепсидин	Ферритин
СОЭ	-0,048 / 0,699	-0,2 / 0,101	-0,00454 / 0,977	-0,038 / 0,81
Лейкоциты	-0,162 / 0,19	-0,102 / 0,41	0,165 / 0,3	-0,164 / 0,3
Гемоглобин	0,077 / 0,53	-0,019 / 0,88	0,127 / 0,42	0,019 / 0,9
Эритроциты	0,136 / 0,27	-0,064 / 0,61	0,276 / 0,08	-0,049 / 0,76
Тромбоциты	0,003 / 0,98	-0,085 / 0,49	0,102 / 0,52	-0,094 / 0,55

В сыворотке крови определены гепсидин и ферритин – вещества, обладающие двойственной ролью показателей воспаления и метаболизма железа. Установлена дифференциально-диагностическая роль ферритина и гепсидина, обладающих высоким диагностическим потенциалом в отношении COVID-19 и ПП. Медиана ферритина была ниже при ПП (440,2 мкг/л (175,6; 763,6), чем при ковидной пневмонии (821,9 мкг/л (610,4; 2199,0) (рисунок 1).

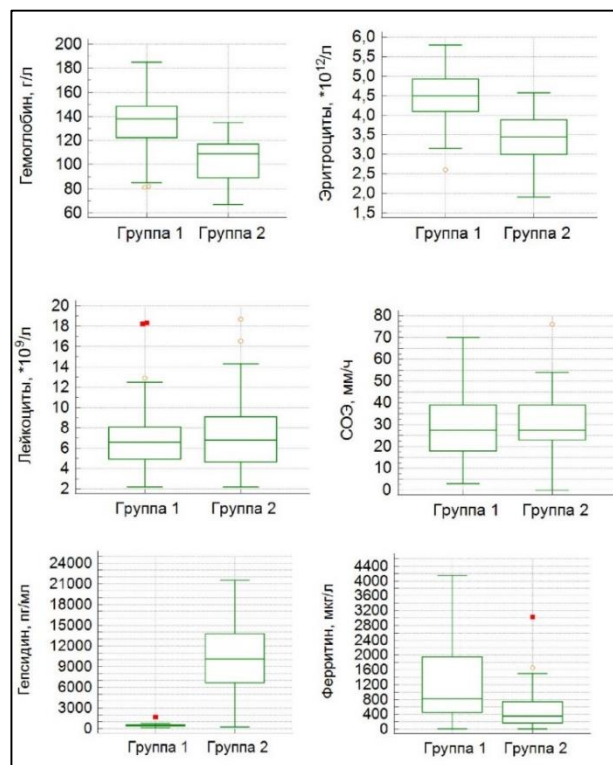


Рисунок 1 - Диаграммы размаха основных показателей клинического анализа крови, гепсидина и ферритина сыворотки пациентов 1 и 2 групп

Для оценки дифференциально-диагностических возможностей применен метод ROC-анализа. Дифференциально-диагностический потенциал ферритина в контексте изучаемых заболеваний оказался неудовлетворительным: ROC AUC 0,745; $p < 0,001$; чувствительность 50%; специфичность 90,5%; порог отсечения $> 928,7$ мкг/л.

Выявлено статистически значимое отличие уровня гепсидина при COVID-19 и ПП (медиана в 22 раза больше при ПП). Медиана гепсидина 474,8 (381,7; 565,1) пг/мл в 1 группе и 10442,5 (7505,0; 14175,0) пг/мл во 2 группе, $p < 0,001$. Гепсидин показал свой высокий дифференциально-диагностический потенциал как биомаркер, указывающий на большую вероятность COVID-19, чем ПП/ВИЧ при значениях $\leq 768,044$ пг/мл (ROC AUC 0,977; $p < 0,001$; чувствительность 98,5%; специфичность 97,6%) (рисунок 2).

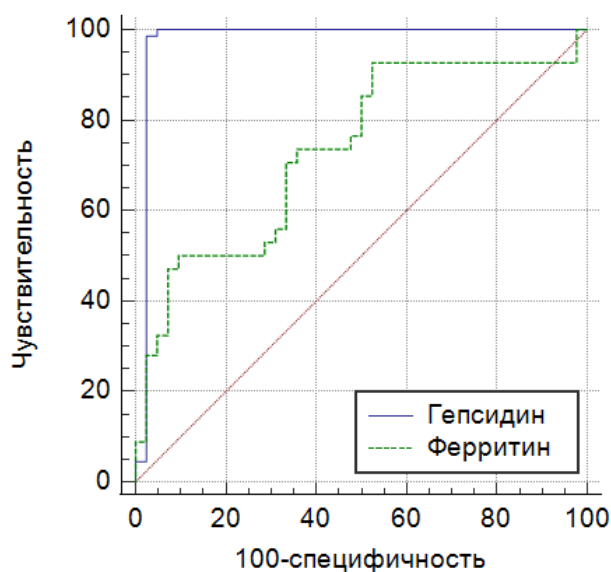


Рисунок 2 - ROC-кривые показателей гепсидин и ферритин

Введение обязательного тестирования на ВИЧ-инфекцию у пациентов, госпитализированных с поражением легких, может стать определяющим в дифференциальной диагностике в регионах с высоким распространением ВИЧ-инфекции.

В соответствии со следующим этапом исследования на основании предъявляемых жалоб и данных анамнеза был создан терминологический словарь для создания интеллектуальных продуктов. При сборе жалоб в базу знаний внесено 98 показателей. Данные анамнеза включали 19 разделов по давности появления симптомов, наличию предшествующего лечения, наличия сопутствующих заболеваний. Сформирована база данных «Формализованные данные для обработки клиничко-анамнестических данных пациентов в период эпидемических вспышек респираторных инфекций для формирования электронной медицинской карты». Определение ведущего симптомокомплекса, характерного для данной инфекции заключалось на этапе обращения в анализе жалоб пациентов на основе базы знаний и использованием терминологического справочника для интеллектуального анализа данных и онтологических моделей медицинских знаний, реализованной на облачной платформе интеллектуального облачного IACPaas для формирования обоснованных гипотез о предварительном диагнозе. Поиск особенностей проявлений вирусных инфекций с поражением легочной ткани позволил выделить единый симптомокомплекс у пациентов на этапе их первичного обращения в лечебные учреждения - одышку (89,7%, $p < 0,05$), повышение температуры тела (89,7%, $p < 0,05$), боли в мышцах (32,1%, $p < 0,05$), непродуктивный кашель (57,6%, $p = 0,43$), общую слабость (100%, $p = 0,52$). В 26,9% случаев пациенты поступали в стационар с явлениями дыхательной недостаточности 3 степени ($p < 0,05$) (рисунок 3).

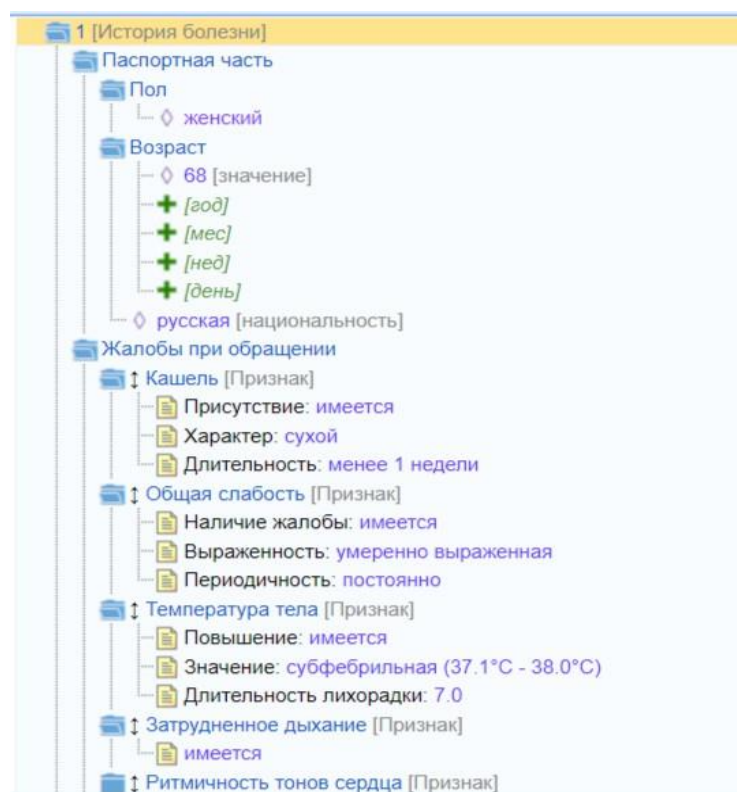


Рисунок 3 - Интерфейс облачного сервиса на платформе IACPaas. Фрагмент раздела по выделению единого симптомокомплекса

Заполнение данных на платформе позволяло системе анализировать корреляционные связи между клиническими явлениями и выдавать гипотезу об этиологии заболевания (рисунок 4, рисунок 5).

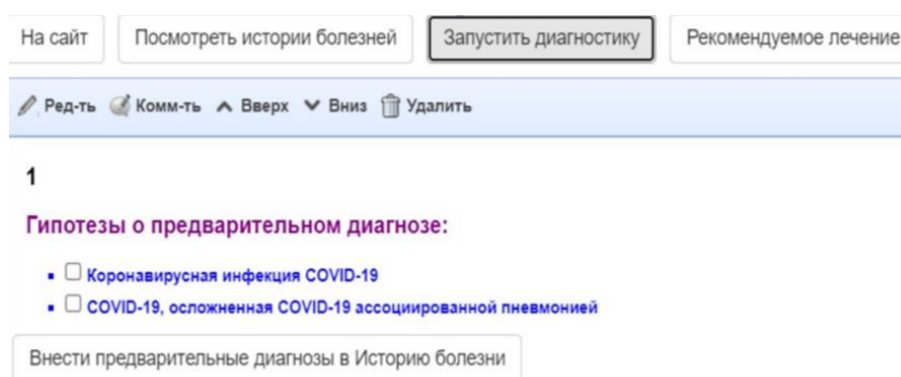


Рисунок 4 - Интерфейс облачного сервиса на платформе IACPaas. Фрагмент раздела формирования гипотезы о предварительном диагнозе

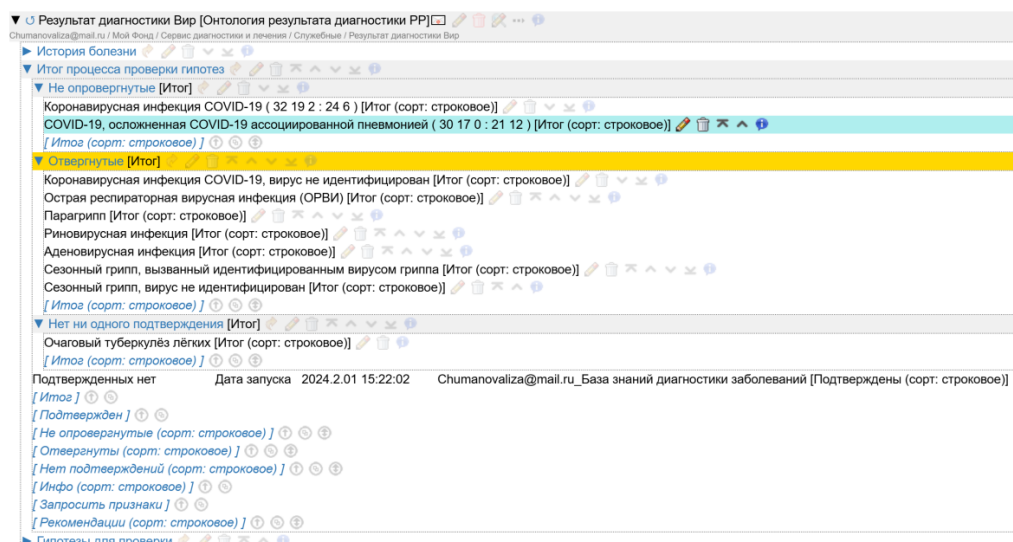


Рисунок 5 - Интерфейс облачного сервиса на платформе IACPaas. Фрагмент раздела формирования гипотезы о предварительном диагнозе

Теоретическое значение формализованных клинических проявлений поражения легочной ткани при вирусных инфекциях позволяет унифицировать диагностический процесс и внедрить симптомокомплекс как нормализованный терминологический словарь для онтологии базы знаний. В периоды эпидемий методика формирования виртуального портрета пациента служит инструментом дифференциальной диагностики поражений легких и интегрированная в СППВР и телемедицину, осуществляет персонализированный подход к маршрутизации в условиях массового поступления пациентов в лечебные учреждения и стратификацию помощи пациентам на этапе первичного обращения.

Применение информационных технологий реализовалось в работе колл-центра, в процессе работы усовершенствованы коммуникации между врачом и пациентом опосредованно цифровыми технологиями с оказанием телемедицинских консультаций (ТМК). При обращении в колл-центры пациентам по показаниям предлагалась ТМК, в первый месяц на ТМК направлены 5,6% человек из (n=68 из 1210 обратившихся в колл-центр). Применялся сформированный укороченный опросник для колл-центра из 5 вопросов по оценке клинической картины. В зависимости от набора полученных данных пациентам были рекомендованы конкретные обследования, которые можно было провести при вызове врача на дом или при обращении в поликлинику. Определен перечень обследований – обязательных (общий и биохимический анализ крови, ПЦР анализ на РНК вируса SARS-CoV-2, пульсоксиметрия) и рекомендуемых (КТ-исследование легких, коагулограмма, общий анализ мочи, определение прокальцитонина, ферритина в крови). Основной целью ТМК была разработка маршрутизации пациента, при наличии обратившегося пациента молодого возраста с невыраженными клиническими проявлениями, поражениями легких по данным КТ до 10% и сатурации кислорода в

периферической крови более 97% состояние пациента оценивалось как удовлетворительное, рекомендовалось амбулаторное наблюдение. Госпитализация пациента в специализированное отделение проводилась при наличии одного или нескольких симптомов: сатурация кислорода в периферической крови менее 95%, пневмония с поражением более 20% легочной ткани, подтвержденной данными КТ легких, возраст старше 65 лет, температура выше 38,0°C более 3 дней, наличие более двух хронических заболеваний.

Разработан чат-бот, который снизил нагрузку на персонал колл-центра с возможностью записи к врачу-терапевту поликлинической сети, мониторинг состояния пациента, а также оценку качества работы медицинского персонала. В результате применения ТМК посещение участковым врачом пациента на дому после ТМК снизилось до 31%. Наблюдение после выписки из стационара проводилось с 38% пациентов.

Для обеспечения мониторинга состояния пациента была разработана программа ЭВМ - дневник дистанционного наблюдения в формате чат-бота. Пациент два раза в день отмечал симптомы заболевания, врач мог отслеживать динамику симптомов и при необходимости связываться с пациентом для коррекции тактики наблюдения. Программа выполняла дистанционное динамическое наблюдение с целью контроля состояния пациента и своевременного анализа рисков неблагоприятного течения, для решения вопроса о переводе пациента на стационарное лечение или применения других врачебных тактик (Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ №2025615239 «Дистанционный дневник наблюдения за пациентом с внебольничной пневмонией», 03.03.2025). Внедрение цифровых технологий позволяет обеспечить непрерывный мониторинг симптомов, повысить уровень информированности пациентов о своем состоянии, что улучшает доступность медицинской помощи, особенно при ограниченном доступе к медицинским услугам в условиях эпидемий.

Новая концепция помощи с использованием цифровых технологий представляется в нескольких ключевых аспектах. Благодаря интеграции расширенных функций чат-боты могут быть преобразованы из статичного инструмента опроса в динамичную интеллектуальную платформу с адаптацией к изменениям в состоянии пациента в реальном времени, что позволит быстро собирать информацию о текущих симптомах для управления инфекциями и снижения нагрузки на ресурсы здравоохранения. Усовершенствованную систему чат-ботов можно легко масштабировать для обработки больших объемов обращений пациентов и данных, что делает ее пригодной для использования как при оказании плановой помощи, так и при чрезвычайных ситуациях в здравоохранении. Также возможны интеграции с другими системами здравоохранения, такими как платформы телемедицины, служба скорой помощи для создания бесперебойного и скоординированного процесса оказания медицинской помощи.

Построена прогностическая модель исхода на основе системного анализа факторов, влияющих на течение инфекционного заболевания методами машинного обучения (алгоритмы случайного леса, логистической регрессии и градиентного бустинга). При разработке модели все данные случайным образом были разделены на два класса в соотношении 80/20%: данные для обучения (234 пациента, из них с летальным исходом – 61) и данные для тестирования (59 пациентов, из них с летальным исходом – 16). Для алгоритмов СЛ и ГБ использовались предикторы, которые в изолированном виде ассоциировались с летальностью с максимальным уровнем значимости (таблица 6, таблица 7).

Таблица 6 - Показатели клинико-функционального статуса больных, госпитализированных с COVID-19

Показатели	Выжившие, n=217	Умершие, n=78	ОШ [ДИ95%]
Предшествующее лечение, абс. (%)	177 (81,6)	75 (96,2)	5,6 [1,7; 29,3]
• Жаропонижающие	102 (47)	65 (83,3)	5,6 [2,9;11,8]
• Глюкокортикостероиды	0 (0)	10 (12,8)	
Тяжелое состояния, абс. (%)	18 (8,3)	43 (55,1)	13,4 [6,7; 27,8]
Количество симптомов, Ме (Q1-Q3)	4 (3; 5)	5 (4; 6)	
Жалобы:			
Наличие повышенной температуры, абс. (%)	132 (60,8)	70 (89,7)	5,6 [2,5; 14,2]
• Фебрильная, абс. (%)	24 (11,1)	33 (42,3)	5,9 [3,03; 11,4]
• Пиретическая, абс. (%)	3 (1,4)	6 (7,7)	5,9 [1,2; 37,4]
Наличие одышки, абс. (%)	161 (74,2)	70 (89,7)	3,03 [1,3; 7,8]
Боли в мышцах, абс. (%)	16 (7,4)	25 (32,1)	5,9 [2,8; 12,7]
Наличие сопутствующей патологии, абс. (%)	168 (77,4)	75 (96,2)	7,3 [2,2;37,6]
Число сопутствующих патологий, Ме (Q1-Q3)	1 (1; 2)	5 (3; 6)	
Инфаркт миокарда, абс. (%)	4 (1,8)	10 (12,8)	7,8 [2,2; 35,0]
Сахарный диабет 2 типа, абс. (%)	31 (14,3)	27 (34,6)	3,2 [1,7; 6,04]
ХОБЛ, абс. (%)	2 (0,9)	6 (7,7)	8,9 [1,5; 91,9]
Ожирение, абс. (%)	18 (8,3)	55 (70,5)	25,9 [12,7; 5,8]
Гипотериоз, абс. (%)	3 (1,4)	6 (7,7)	5,9 [1,2; 37,4]
Операция в анамнезе, абс. (%)	42 (19,4)	32 (41)	2,9 [1,6; 5,3]
ИБС, стенокардия, абс. (%)	35 (16,1)	45 (57,7)	7,03 [3,8; 13,1]
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	105 (48,4)	60 (76,9)	3,5 [1,9; 6,8]
ОНМК абс. (%)	8 (3,7)	9 (11,5)	3,4 [1,1 10,5]

Показатели	Выжившие, n=217	Умершие, n=78	ОШ [ДИ95%]
ХБП, абс. (%)	18 (8,3)	33 (42,3)	8,03 [4,0; 16,6]
Заболевания ЖКТ, абс. (%)	30 (13,8)	53 (67,95)	13,04 [6,9; 5,5]
Онкология, абс. (%)	7 (3,2)	8 (10,3)	3,4 [1,04; 11,5]
Сатурация, Ме (Q1-Q3)	95 (94; 97)	92,5(86; 94)	
ДН 0 степени абс. (%)	45 (20,7)	2 (2,6)	0,1 [0,01; 0,4]
ДН 3 степени абс. (%)	5 (2,3)	21 (26,9)	15,4 [5,4; 54,7]
Поражение легких на КТ абс. (%)			
• 1 степень (КТ-1)	92 (42,4)	18 (23,1)	0,4 [0,2; 0,8]
• 4 степень (КТ-4)	4 (1,8)	10 (12,8)	7,8 [2,2; 35]

Таблица 7 - Показатели общего и биохимического анализов крови больных, госпитализированных с COVID-19

Показатели	Выжившие, n=217	Умершие, n=78
Лейкоциты, (4,0–8,8) ×10 ⁹ /л, Ме (Q1-Q3)	7 (4,3; 8,1)	7,5 (4,9;11,3)
СОЭ, (1-15) мм/ч, Ме (Q1-Q3)	20 (12; 32)	25,5 (12,8; 37,8)
Сегментоядерные нейтрофилы, (47–67)%, Ме (Q1-Q3)	67 (60; 74)	75 (65,5; 79)
Эозинофилы, (0–1) %, Ме (Q1-Q3)	1 (0; 2)	0 (0; 0)
Лимфоциты, (25–35) %, Ме (Q1-Q3)	22 (14–29)	14,5 (11-21)
Моноциты, (2–6) %, Ме (Q1-Q3)	5 (4; 7)	5 (3; 6)
Соотношение нейтрофилы / лимфоциты, Ме (Q1-Q3)	2,96 (2,1; 5,3)	5,1 (3,2; 6,8)
Глюкоза, (3,3–6,0) ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	6,2 (5,2; 7,9)	8,8 (6,9; 12,1)
Общий белок, (64–84) г/л, Ме (Q1-Q3)	67 (62; 72)	63,9 (60,2; 67,6)
АсАТ, (до 45) ед./л, Ме (Q1-Q3)	37,8(23,2;47,5)	45,6 (31,5; 68,6)
Билирубин, (5–20) ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	11,8 (10,2;13)	12,75 (11;14,6)
СРБ, (менее 5) мг/л, Ме (Q1-Q3)	51,8(18,1; 118)	121 (40,4; 178,2)
Мочевина, (2,5–8,3) ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	5,5 (4,3; 7)	7,1 (5,2; 9,3)
Фибриноген, (2–4) г/л, Ме (Q1-Q3)	4,5 (4,2; 4,9)	4,9 (4,4; 5,3)

Для ЛР использовались показатели с наибольшими весовыми коэффициентами, полученные после нормирования в однофакторной ЛР (таблица 8).

Таблица 8 - Предикторы, используемые при разработке модели логистической регрессии

Предикторы	Весовые коэффициенты
Наличие ожирения	1.8
Наличие хронических заболеваний ЖКТ	1.5
Наличие ишемической болезни сердца, стенокардии	1.31
ДН 3 степени	1.34
Сатурация периферической крови	-1.2
Наличие болей в мышцах	1.2
Температура тела	1.04
Наличие хронических заболеваний почек	1.008

Параметры выбранных алгоритмов машинного обучения для прогнозирования смертности от COVID-19 описаны в таблице (таблица 9).

Таблица 9 - Параметры выбранных алгоритмов для прогнозирования смертности

Алгоритмы	Параметры	Гиперпараметры
Логистическая регрессия	ожирение, ЖКБ, ИБС, 3 степень ДН, сатурация, боли в мышцах, температура, ХБ почек	solver = 'lbfgs' max_iter = 500
Случайный лес	ожирение, ЖКБ, температура, ИБС, ХБ почек, сатурация, 3 степень ДН, эозинофилы, глюкоза, боли в мышцах, нейтрофилы /лимфоциты, АСАТ, СРБ, гипертоническая болезнь, мочевины, инфаркт миокарда, СД 2	max_depth=6, max_features='log2', max_leaf_nodes=21, n_estimators=80
Градиентный бустинг	ожирение, ЖКБ, температура, ИБС, ХБ почек, сатурация, 3 степень ДН, эозинофилы, глюкоза, боли в мышцах, нейтрофилы/лимфоциты, АСАТ, СРБ, гипертоническая болезнь, мочевины, инфаркт миокарда	learning_rate=0.2, n_estimators=200 max_depth=3

Прогностические модели на основе СЛ и ГБ имели схожие с ЛР метрики качества не только при перекрестной проверке, но и на 20% данных, выделенных под итоговое тестирование. Сравнение результатов обучения моделей показало, что у исследуемых моделей наблюдается небольшой разброс значений метрик при KFold валидации (таблица 10).

Таблица 10 - Результаты обучения модели

Алгоритм (количество предикторов)	Кросс-валидация				
	AUC	Precision	Recall, Sensitivity	Specificity	F1-score
ЛР	0.95 ± 0.03	0.87 ± 0.1	0.76 ± 0.15	0.95 ± 0.05	0.8 ± 0.1
СЛ	0.96 ± 0.03	0.95 ± 0.06	0.75 ± 0.12	0.98 ± 0.02	0.83 ± 0.06
ГБ	0.95 ± 0.03	0.84 ± 0.13	0.74 ± 0.14	0.94 ± 0.05	0.77 ± 0.08
Итоговое тестирование					
ЛР	0.97	0.78	0.88	0.91	0.82
СЛ	0.99	0.88	0.88	0.95	0.88
ГБ	0.99	0.79	0.94	0.91	0.86

Значения AUC разработанных моделей прогнозирования, согласно экспертной шкале для значений AUC, по которым можно судить о качестве моделей, соответствуют очень хорошему или отличному уровню. Наилучшую производительность показала модель СЛ (рисунок 6, рисунок 8).

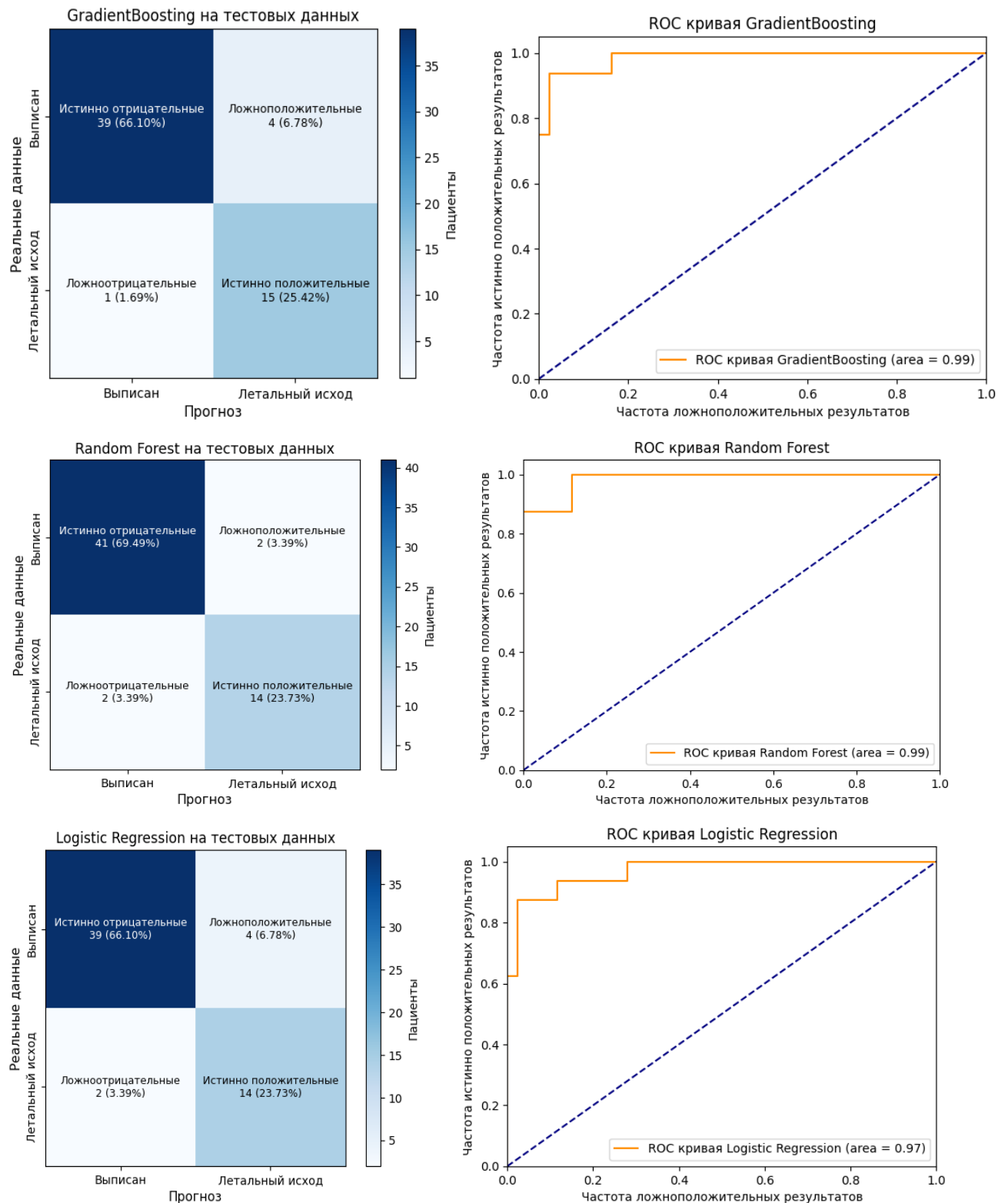


Рисунок 6 - Графики ROC-кривой и матриц неточностей

Один из подходов для понимания работы модели – прогноз для конкретного пациента. На данных пациентов №235 и №46 продемонстрирован вклад клинических и лабораторных признаков в риск развития летального исхода. Признаки упорядочены по возрастанию их SHAP-значения снизу вверх. SHAP значение +6,41 для признака «Ожирение», например, в первом

случае говорит о том, что наличие ожирения у данного пациента увеличивает величину предсказания модели, по сравнению с его отсутствием при произвольном наличии других признаков. конкретные значения показателей выделяют как увеличения риска летального исхода при. так и снижением риска (рисунок 7).

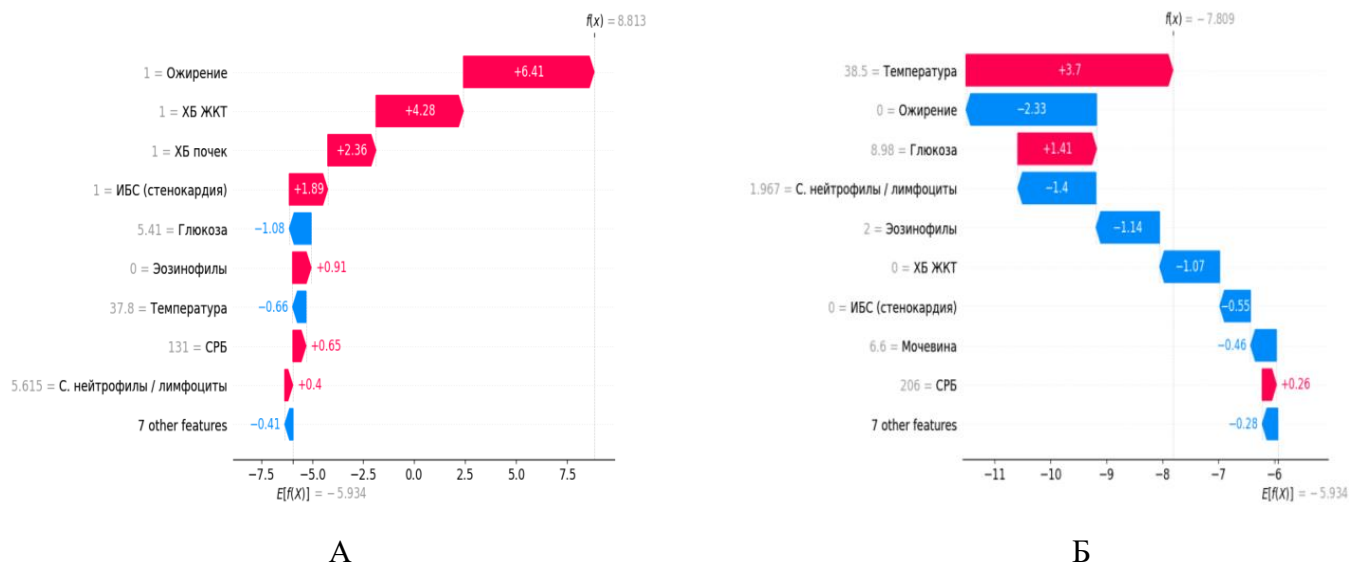
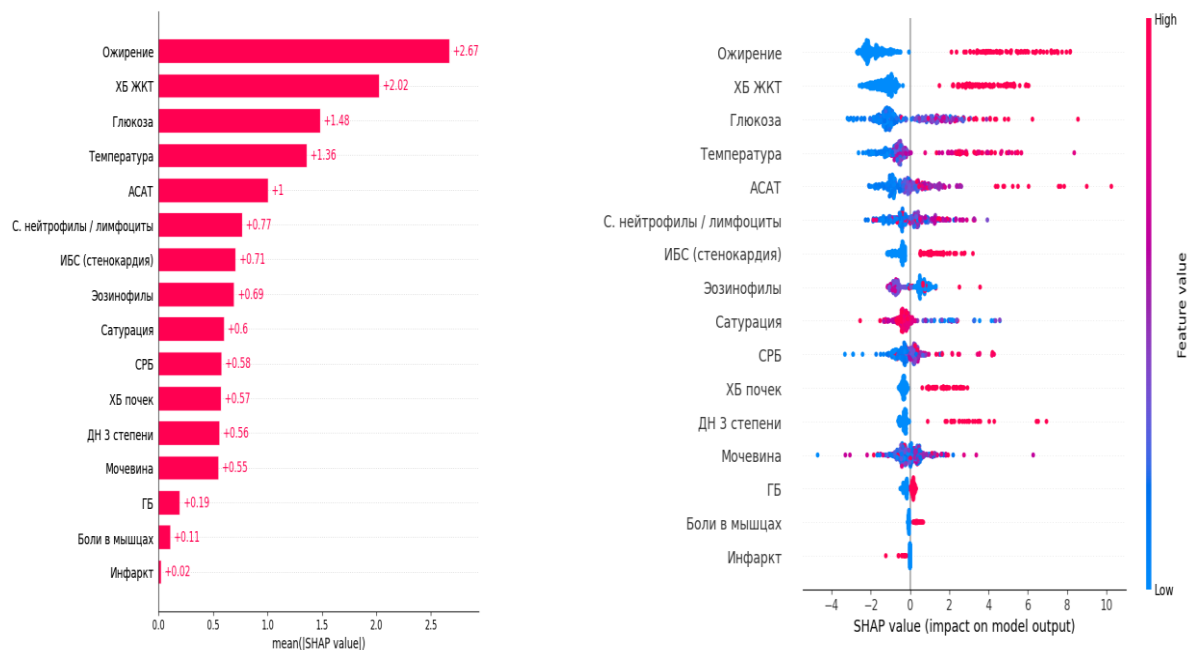


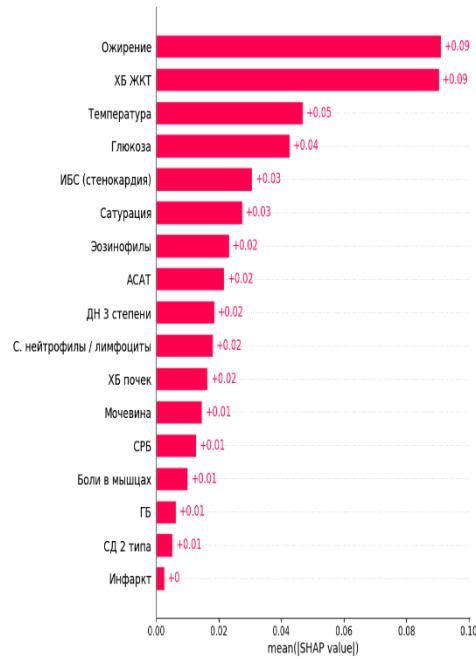
Рисунок 7 - Графики «Waterfall plot» (SHAP) для пациентов №235 (А) и №46 (Б).

Результаты построения прогностической модели на изучаемой выборке позволяют стратифицировать пациентов на этапе поступления в стационары лечебных учреждений, формировать оптимальный комплекс исследований для выявленных групп пациентов, тем самым предупреждая или значительно уменьшая возможность неблагоприятного исхода.

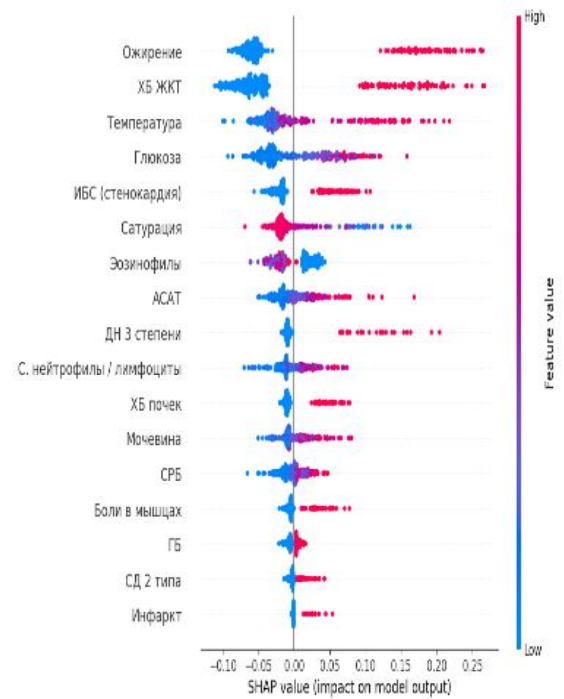
а)



б)



А



Б

Рисунок 8 -Важность признаков (А), библиотека SHAP: влияние признаков на результат модели (Б). Градиентный бустинг (а). Случайный лес (б)

После проведенного логистического регрессионного моделирования определены восемь наиболее значимых факторов высокого риска смерти пациентов ($p < 0,05$) (таблица 11).

Таблица 11 - Коэффициенты регрессионной модели прогнозирования летального исхода

Переменная	Коэффициент	Станд. ошибка	Вальд	p
X1 Температура	1,29940	0,38756	11,2410	<0,001
X2 Глюкоза крови	0,10621	0,052517	4,0901	0,0431
X3 АСАТ	0,024491	0,011932	4,2130	0,0401
X4 Ожирение	2,51896	0,59769	17,7619	<0,001
X5 ХБ_ЖКТ	2,72670	0,61159	19,8772	<0,001
X6 ДН_3	2,89869	0,93551	9,6007	0,002
X7 ИБС	1,36565	0,63889	4,5691	0,033
X8 Миалгия	1,35886	0,70853	3,6781	0,05
Постоянная	-55,23569	14,87783	13,7835	<0,001

Для оценки практической значимости полученной прогностической модели были рассчитаны значения прогноза для имеющихся переменных, сравнение их с исходом и построение ROC-кривой (рисунок 9, таблица 12).

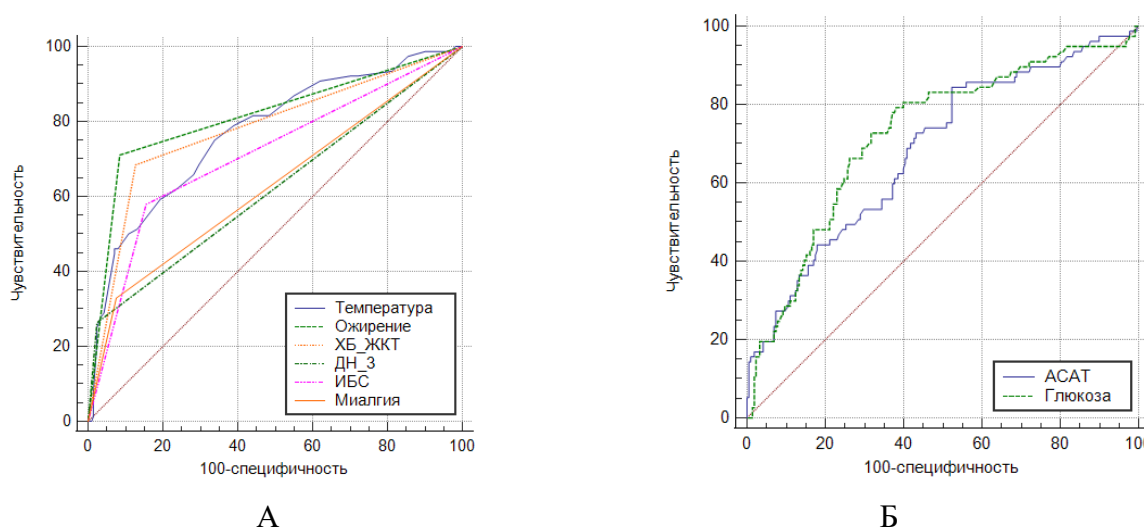


Рисунок 9 - ROC-кривые А - температуры тела, наличия ожирения, хронических заболеваний ЖКТ, ДН 3 степени, ИБС, наличия миалгии; Б - уровня АСАТ, глюкозы крови

Таблица 12 - Анализ кривой ROC полученной модели прогнозирования летального исхода

Площадь под кривой ROC (AUC)	0,960
Среднеквадратическая ошибка	0,0140
Интервал доверия 95%	от 0,929 до 0,980

На основании полученных данных выведена формула прогноза неблагоприятного исхода с использованием клинико-анамнестических и лабораторных предикторов. Конечная модель для расчета вероятности летального исхода имела следующий вид:

$$P = \frac{1}{1 + 2,7182^y} * 100\%, \text{ где}$$

$y = -$

$$55,2357 + 1,299 * X1 + 0,1062 * X2 + 0,024 * X3 + 2,519 * X4 + 2,727 * X5 + 2,899 * X6 + 1,366 * X7 + 1,359 * X8$$

Переменные в модели могут принимать значения 0 или 1 (т.е. бинарные переменные): 1 – если данный фактор риска присутствует у пациента и 0 – если отсутствует, температура тела и результаты лабораторных исследований представляются в числовом количественном виде: -55,2357 – постоянная; X1 – температура тела (°C); X2 – глюкоза крови при поступлении (ммоль/л); X3 – АСАТ при поступлении (Ед/л); X4 – ожирение (ИМТ больше 30 кг/м²); X5 – хронические заболевания желудочно-кишечного тракта; X6 – ДН 3 степени; X7 – ишемическая болезнь сердца; X8 – миалгия (боли в мышцах).

Для практического выполнения прогнозирования вероятности летального исхода у больных с вирус-ассоциированными поражениями легких была создана компьютерная программа, примененная на клинических случаях (рисунок 10).

А
Б

Вероятность летального исхода пациента

Выберите подходящие варианты

Температура тела (С)

Уровень глюкозы крови (ммоль/л)

АСАТ (Ед/л)

☐ Ожирение(ИМТ больше 30 кг/м²)

☐ Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта

☐ Дыхательная недостаточность 3 степени

☐ Ишемическая болезнь сердца

☐ Миалгия

2.988%

Вероятность летального исхода пациента

Выберите подходящие варианты

Температура тела (С)

Уровень глюкозы крови (ммоль/л)

АСАТ (Ед/л)

☒ Ожирение(ИМТ больше 30 кг/м²)

☒ Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта

☐ Дыхательная недостаточность 3 степени

☐ Ишемическая болезнь сердца

☒ Миалгия

90.54%

Рисунок 10 - Интерфейс программы ЭВМ (Стратификация помощи больным с поражением легких с учетом рисков неблагоприятного исхода в периоды пандемий) А - низкий риск неблагоприятного течения; Б - высокий риск неблагоприятного течения

Прошедшая пандемия новой коронавирусной инфекции определила важность выделения предикторов течения заболевания для определения потенциально сложных пациентов с прогнозированием летальности. Построенная с помощью методов машинного обучения, модель показала соответствие оценки факторов риска возможностям любого учреждения, оказывающего медицинскую помощь пациентам с поражениями легочной ткани, основывалась на тех значимых предикторах летальности, которые практический врач может оценить уже при первой встрече с пациентом. Из лабораторных показателей в качестве важных предикторов для прогностической модели отмечены показатели, входящие в стандарты обследования и не требующие дополнительных расходов при оказании медицинской помощи, при этом имеющие высокий уровень статистической значимости при прогнозировании исхода заболевания. Результаты исследования позволяют стратифицировать пациентов на этапе поступления в стационары лечебных учреждений, сформировать оптимальный комплекс исследований для выявленных групп пациентов, тем самым предупреждая или значительно уменьшая возможность неблагоприятного исхода. Это дает возможность медицинским учреждениям эффективно управлять имеющимися ресурсами и планировать свои потребности в оснащении оборудованием и лекарственными препаратами.

Был сформирован системный подход для стратификации оказания медицинской помощи пациенту с поражением легких при вирусных инфекциях, которая строилась в зависимости от степени риска неблагоприятного течения. Риски летального исхода варьировались в зависимости от показавших наиболее высокую значимость факторов, полученных при построении прогностической модели алгоритмами машинного обучения и разделенных на три группы: соматических, клинических и лабораторных ($p < 0,05$). К соматическим факторам риска были отнесены ожирение 2-3 степени, наличие хронических болезней желудочно-кишечного тракта, почек, ишемическая болезнь сердца, наличие инфаркта миокарда в анамнезе, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа. Клинические факторы включали оценку сатурации кислорода периферической крови, наличие такого симптома как боли в мышцах или миалгия, фебрильная температура тела и третья степень дыхательной недостаточности, обусловленная степенью поражения легких по КТ 25% и более. К лабораторным факторам риска относились уровень эозинофилов, глюкозы периферической крови, индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам, уровень АЛАТ, мочевины и С-реактивного белка. Оценка рисков неблагоприятного течения поражения легочной ткани реализовалась в построении прогностической модели и требовала комплексного подхода, учитывающего все вышеперечисленные факторы и их соотношение у конкретного пациента для прогноза заболевания. Высокий риск неблагоприятного течения с поражением легких был обусловлен наличием трех и более факторов из каждой группы, взаимно отягощающе влияющих на прогноз. Средний уровень риска летального исхода определялся при наличии двух факторов из каждой группы. Пациенты с низким риском неблагоприятного течения при поражении легочной ткани имели до одного предиктора из каждого модуля (рисунок 11).

Результаты работы были применены в период с июля по декабрь 2024 года, был проведен анализ работы регистратуры по приему звонков. В конце ноября отмечен рост обращений пациентов с жалобами на высокую температуру, не купирующуюся нестероидными противовоспалительными средствами. В течение трех дней был выделен симптомокомплекс: температура тела не выше 38°C , длительно не поддающаяся снижению, повышающаяся до 40°C через неделю, мучительный стойкий сухой кашель, першение в горле, насморк, боли в грудной клетке. При обследовании отмечалось повышение уровня С-реактивного белка, лейкоцитоз. Остальные показатели находились в пределах референсных значений. В мокроте отмечалось отсутствие неспецифической бактериальной флоры. При проведении рентгенологического обследования при данной симптоматике в течение недели определялись верхнедолевые поражения. Данный симптомокомплекс был внесен в СППВР и при его наличии предлагалась стратификация оказания помощи (в зависимости от рассчитанной вероятности неблагоприятного течения рекомендовалось амбулаторное лечение с ведением дневника дистанционного наблюдения телемедицины, чат-бота при риске неблагоприятного течения до 15%; амбулаторное

лечение с очным визитом медицинского работника на дому при риске неблагоприятного течения от 16% до 30%: стационарное лечение при риске от 31 до 70%; лечение в палатах интенсивной терапии с выбором вида респираторной поддержки при риске неблагоприятного течения более 71%).

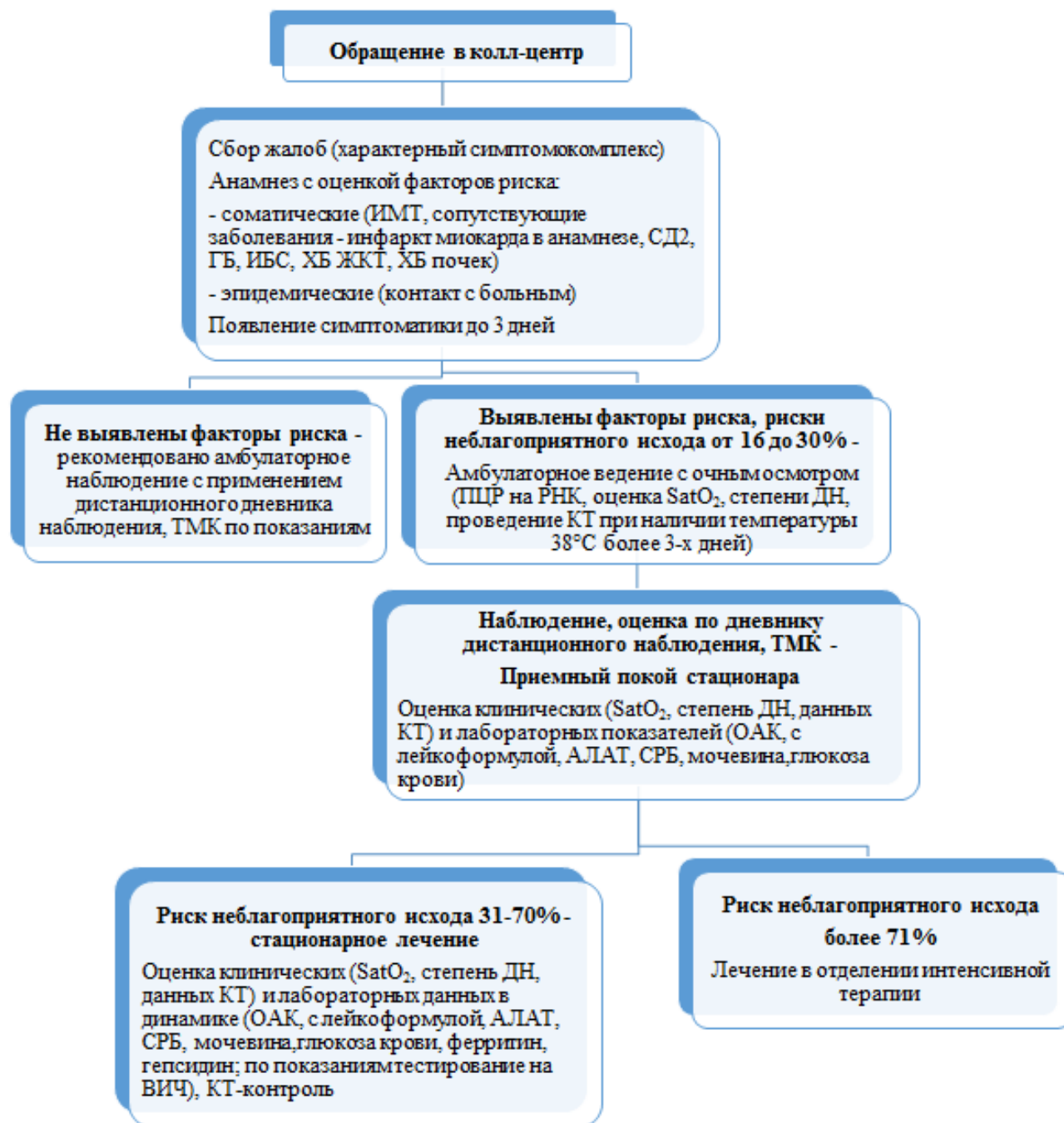


Рисунок 11 - Стратификация медицинской помощи при вирус-ассоциированных поражениях легочной ткани

По результатам работы были сделаны выводы и рекомендации для практического здравоохранения. Распознать начало эпидемий вирусной инфекции можно по ряду признаков и

методов выявления, таких как увеличение числа обращений пациентов в медицинские учреждения с похожими симптомами, необычная география вспышки – появление новых случаев в регионах или группах населения, где раньше инфекция не фиксировалась. Важным является лабораторное выявление возбудителя в пробах от пациентов для верификации этиологического агента, а также обнаружение ранее неизвестного вируса или его мутаций. Сигнализируют о рисках эпидемий нарастающие показатели эпидемических порогов, которые фиксируются и сравниваются со средними историческими значениями для данного региона. Необходимо оперативно анализировать клинические особенности вирусных заболеваний, а также оценивать число госпитализаций или летальных исходов от текущего заболевания, появление нетипичных симптомов заболевания для прогнозирования эпидемических рисков. Методы математического моделирования позволяют в короткие сроки объективно проводить анализ динамики числа случаев за необходимый период. Результаты диссертационной работы показали, что использование алгоритмов искусственного интеллекта в прогнозировании вспышек на основе медицинских данных являются необходимыми и позволяют создавать системы раннего предупреждения о начинающихся эпидемиях для их эффективного сдерживания.

ВЫВОДЫ

1. Разработана методология формирования «виртуального» портрета пациента с поражением легких вирусной этиологии на основании комплексной оценки клинико-лабораторных, иммунологических и инструментальных данных как основы для моделирования течения заболевания с применением методов машинного обучения.

2. Отличительными особенностями ковид-ассоциированной пневмонии от неспецифической внебольничной пневмонии, независимо от результата ПЦР-теста, на этапе госпитализации были поражение легких с паттерном «матового стекла» на КТ при отсутствии выраженных воспалительных изменений в периферической крови (лейкопения в 26% случаев, отсутствие корреляции уровня лейкоцитов с объемом поражения легких).

3. Доказано, что наибольшую прогностическую значимость в неблагоприятном течении вирусного процесса у пациентов с поражением легких имеет наличие двух и более сопутствующих заболеваний, а именно сахарный диабет 2-го типа (37,2%; $p < 0,05$), заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца (57,7%; $p < 0,05$), хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (67,9%; $p < 0,05$), хронические болезни почек (42,3%; $p < 0,05$).

4. Доказано, что оценка неблагоприятного течения ковид-ассоциированной пневмонии характеризуется дыхательной недостаточностью выше второй степени, сопровождается выраженной миалгией и одышкой, изменением отношения нейтрофилов к лимфоцитам $>5,1$,

критическим снижением уровня эозинофилов, снижением уровня гемоглобина на фоне повышенного уровня СОЭ, глюкозы, АСАТ, СРБ, мочевины ($p < 0,05$).

5. Впервые доказана значимость регулятора метаболизма железа - гепсидина в качестве дополнительного маркера поражения легких, ассоциированного с нарушениями газообмена легочной ткани при наличии «матового стекла» по КТ легких показавшего высокий диагностический потенциал при значениях $\leq 768,044$ пг/мл ($p < 0,001$, ROC AUC 0,977).

6. Дифференциальными критериями пневмоний с паттерном «матового стекла» для ВИЧ-ассоциированных поражений легких являются молодой возраст (медиана возраста 40 лет, $p = 0,001$), сатурация кислорода периферической крови (медиана 94%, $p = 0,001$), орофарингеальный кандидоз ($p = 0,003$), снижение в 1,3 раза уровня эритроцитов и гемоглобина ($p < 0,0001$) при снижении в 1,9 раз уровня ферритина ($p < 0,004$).

7. Прогностическая модель риска смерти, построенная такими методами машинного обучения как случайный лес, логистическая регрессия, градиентный бустинг с наилучшей производительностью у алгоритма случайного леса (AUC=0,99) с высокой точностью позволяет на этапе поступления в стационар стратифицировать пациентов по риску летального исхода, оптимизировать распределение ресурсов и выбор тактики ведения.

8. Сформирована новая концепция стратификации помощи пациентам с вирус-ассоциированными поражениями легких с оценкой рисков неблагоприятного течения, включающая амбулаторное лечение с дистанционным мониторингом и сокращением нагрузки на колл-центры и первичный приём ($< 15\%$ риска), амбулаторное лечение с очным визитом и динамическим контролем состояния пациентов (16–30%), стационарное лечение (31–70%) и интенсивную терапию с респираторной поддержкой ($> 71\%$), что повышает доступность медицинской помощи, снижает нагрузку на первичное звено, оптимизирует работу колл-центров, чат-ботов, сокращая время консультации и автоматизируя опрос при первичном обращении за счет внедрения опросника и терминологического словаря с перспективой масштабирования и широкого использования для маршрутизации и мониторинга пациентов в периоды эпидемий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При нарастании однотипных жалоб в общем потоке в учреждениях оказания первичной медицинской помощи в течение нескольких дней выделить их как симптомокомплекс начинающейся эпидемии для формирования «виртуального портрета пациента»

2. При выделении ключевых жалоб и диагностических критериев в начале эпидемических вспышек формировать скрипты для систем поддержки принятия решений.

3. При разворачивании колл-центра и чат-ботов использовать в работе сформированные скрипты для сбора информации и дистанционного мониторинга состояния пациентов для

оптимизации идеологии первичного приема пациента, телемедицинского ведения, сокращения времени консультации и рекомендациями по маршрутизации. (Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ №2025615692, 06.03.2025).

4. При рассчитанном риске неблагоприятного течения заболевания до 15% рекомендовано амбулаторное лечение с использованием дистанционного дневника пациента для сокращения активных выходов врачей на дом при риске от 16 до 30% и амбулаторном введении дополнительно рекомендован очный осмотр врача для принятия решения о маршрутизации («Дистанционный дневник наблюдения за пациентом с внебольничной пневмонией». Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ №2025615239, 03.03.2025).

5 При прогнозе неблагоприятного течения заболевания выше 31% рекомендовано стационарное лечение, где на этапе поступления и в первые дни госпитализации оценивать вероятность неблагоприятного исхода на основании предикторов для стратификации лечения по снижению рисков («Стратификация помощи больным с поражениями легких с учетом рисков неблагоприятного исхода в периоды пандемий». Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ №2025615692, 06.03.2025).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные результаты имеют большой потенциал практического применения, работа соответствует Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации, утвержденной Указом Президента Российской Федерации от 1 декабря 2016 н. №642 (в редакции от 15.03.2021 № 143) - переходу к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных) и внедрению технологий искусственного интеллекта в практическое здравоохранение. Перспективным представляется дальнейшее совершенствование противоэпидемических мероприятий и предупреждение развития пандемий за счет создания датасетов для анализа методологиями искусственного интеллекта с описанием патогенеза, в том числе заболеваний не только респираторного профиля, а также неизвестных ранее для оптимальной диагностики и лечения в кратчайшие сроки. Выявление общих симптомокомплексов, анализ тренда их развития и локализации для раннего обнаружения зарождающейся эпидемии позволит стратифицировать противоэпидемические мероприятия, оптимально использовать материальные и людские ресурсы, применять дистанционные технологии, электронные истории болезни, дневники наблюдения. Перспективой представляется широкое внедрение продуктов искусственного интеллекта в клиническую практику, формирование доверия врачей к продуктам цифровой

медицины, разгрузка звеньев здравоохранения в рутинной практике и широкого использования телемедицинских технологий для сосредоточения человеческих и материальных ресурсов для формирования групп риска и стратификации оказания медицинской помощи.

СПИСОК ТРУДОВ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Вдоушкина, Е.С. Построение прогностической модели исходов вирусных поражений легких на примере новой коронавирусной инфекции / Е.С. Вдоушкина, Е.А. Бородулина, Б.Е. Бородулин, Е.В. Яковлева, Ж.П. Васнева, Д.В. Старкова // Врач. - 2025. - Т. 36. - № 5. - С. 25-30 (ВАК).

2. Зубакина, С. В. COVID-19, туберкулез и внебольничная пневмония: сочетанное поражение легких (клинический пример) / С.А. Зубакина, К.В. Жилинская, Е.А. Бородулина, Е.С. Вдоушкина, Е.В. Яковлева, Е.И. Поваляев // Врач. - 2025. - Т. 36. - № 2. - С. 37-40 (ВАК).

3. Старкова, Д.В. По следам COVID-19. Эволюция вируса / Д.В. Старкова, Е.С. Вдоушкина, Е.А. Бородулина // Врач. – 2025. – Т.36. - №4. – С.38-41 (ВАК).

4. Вдоушкина, Е.С. Факторы риска летальных исходов при вирус-ассоциированных поражениях легочной ткани / Е.С. Вдоушкина, Е.А. Бородулина, Е.А. Курдюкова, С.А. Зубакина // Медицинский альянс. - 2024. - Т. 12, № 4. - С. 19-24 (ВАК).

5. Вдоушкина, Е.С. Телемедицина и информационные технологии в здравоохранении. Опыт и перспективы / Е.С. Вдоушкина, Е.А. Бородулина, Л.В. Поваляева, К.В. Жилинская, С.А. Зубакина, Н.А. Бахметьева // Врач. - Т. 35. - № 2. - 2024. - С. 70-74 (ВАК).

6. Бородулина, Е.А. Потенциал персонализированной наномедицины: новые горизонты диагностики и лечения. / Е.А. Бородулина, К.В. Жилинская, Е.С. Вдоушкина // Медицинская сестра. - 2024. - Т. 26. - № 7. - С. 49-53.

7. Жилинская, К.В. Роль и место медицинской сестры в персонализированной наномедицине / К.В. Жилинская, Е.С. Вдоушкина, Е.И. Поваляев // Медицинская сестра. - 2024. - Т. 26. - № 7. - С. 54-58.

8. Бородулина, Е.А. Скрининговые обследования населения на заболевания легких с применением искусственного интеллекта. возможности и перспективы / Е.А. Бородулина, Ю. Гогоберидзе Ю.Т., Просвиркин И.А., Бородулин Б.Б., Вдоушкина Е.С., Поваляева Л.В., Жилинская К.В., Русских Е.В. Поликлиника. 2024. № 3-1. С. 17-19.

9. Бородулина, Е.А. Генерация базы знаний для создания системы поддержки принятия врачебных решений по управлению процессом лечения / Е.А. Бородулина, В.В. Грибова, Д.Б. Окунь, Е.П. Еременко, Б.Е. Бородулин, Р.И. Ковалев, Е.С. Вдоушкина, Е.А. Амосова // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2024. - Т. 39. - № 2. - С. 209-217 (Scopus).

10. Бородулина, Е.А. Технологии искусственного интеллекта в медицине. проблемы становления / Е.А. Бородулина, В.В. Грибова, Е.С. Вдоушкина // Врач. - 2023. - Т. 34. - № 3. - С. 5-8 (ВАК).

11. Вдоушкина, Е.С. Марковская модель в оценке эффективности различных схем лечения COVID-19 / Е.С. Вдоушкина, Е.А. Бородулина, Е.П. Гладунова, Л.В. Поваляева // Врач. - 2023. - Т. 34. - № 9. - С. 60-65 (ВАК).

12. Бородулин, Б.Е. Гранулематоз Вегенера (гранулематоз с полиангиитом). Трудности диагностики в «постковидный период» / Б.Е. Бородулин, Е.А. Бородулина, С.Ю. Пушкин, Е.С. Вдоушкина, Л.В. Поваляева // Туберкулез и болезни легких. - 2023. - Т. 101. - № 6. - С. 82-88 (ВАК, Scopus).

13. Бородулина, Е.А. Особенности показателей клеточного иммунитета периферической крови у пациентов с поражением лёгких до 30 % при COVID-19 / Е.А. Бородулина, Ж.П. Васнева, Е.С. Вдоушкина, Б.Е. Бородулин, Л.В. Поваляева // Acta Biomedica Scientifica. - 2023. - Т. 8. - № 4. - С. 101-108 (Scopus).

14. Гладунова, Е.П. Экономический анализ ассортимента лекарственных препаратов и объема их потребления у пациентов старших возрастных групп с диагнозом COVID-19 на примере использования антибиотиков / Е.П. Гладунова, Я.Е. Ширококов, Е.С. Вдоушкина, Н.Н. Карева, Е.А. Бородулина // Медицинская сестра. - 2022. - Т. 24. - № 7. - С. 11-16.

15. Вдоушкина, Е.С. Медицинская реабилитация пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-COV-2 / Е.С. Вдоушкина, Л.В. Поваляева, А.А. Шишкина, К.В. Жилинская, Н.В. Краснов, А.В. Сутягин // Медицинская сестра. - 2022. - Т. 24. - № 2. - С. 7-11.

16. Шубина, А.Т. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) в диагностике туберкулеза легких в пульмонологической практике / А.Т. Шубина, Е.А. Бородулина, Д.А. Кудлай, Б.Е. Бородулин, Е.С. Вдоушкина, А.Н. Герасимов, Е.П. Еременко // Пульмонология. - 2022. - Т. 32. - № 4. - С. 576-584 (ВАК)

17. Васнева, Ж.П. Показатели клеточного иммунитета при COVID-19 / Ж.П. Васнева, Е.А. Бородулина, Б.Е. Бородулин, Е.С. Вдоушкина, А.Е. Суханова // Якутский медицинский журнал. - 2022. - № 4 (80). - С. 68-70 (Scopus)

18. Бородулина, Е.А. Поражение легких при COVID-19 и пневмоцистной пневмонии. Сходство и различие / Е.А. Бородулина, Е.С. Вдоушкина, Е.В. Яковлева // Туберкулез и болезни легких. - 2022. - Т. 100. - № 9. - С. 59-64 (ВАК)
19. Поваляева, Л.В. Особенности COVID-19 при поражении легочной ткани у поступающих на стационарное лечение / Л.В. Поваляева, Е.С. Вдоушкина, Е.А. Бородулина, Е.В. Яковлева, Ж.П. Васнева, А.Н. Герасимов, А.Е. Суханова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2022. - Т. 11. - № 3 (42). - С. 28-34 (Scopus)
20. Бородулина, Е.А. Проблемы диагностики заболеваний легких при выявлении симптома «матового стекла» (обзор литературы). Е.А. Бородулина, Е.В. Яковлева, Е.С. Вдоушкина Медицинский альянс. - 2022. - Т. 10. - № 3. - С. 54-62 (ВАК).
21. Бородулина, Е.А. Сравнительное исследование гепсидина сыворотки крови пациентов с поражением легких при COVID-19 и пневмоцистной пневмонии / Е.А. Бородулина, Е.В. Яковлева, Л.В. Поваляева, Е.С. Вдоушкина, А.Е. Суханова // Клиническая лабораторная диагностика. - 2021. - Т. 66. - № 11. - С. 645-649 (Scopus).
22. Вдоушкина, Е.С. Средства индивидуальной защиты в период распространения коронавирусной инфекции COVID-19 / Е.С. Вдоушкина, Е.И. Поваляев, А.Е. Суханова // Медицинская сестра. - 2021. - Т. 23. - № 8. - С. 31-34.
23. Пешкова, Л.В. Особенности проявления новой коронавирусной инфекции в зависимости от сроков поступления в стационар / Л.В. Пешкова, Е.С. Вдоушкина, А.Е. Суханова, А.В. Сутягин, Е.И. Поваляев, К.В. Жилинская // Тольяттинский медицинский консилиум. - 2021. - № 1. - С. 43-50.
24. Бородулина, Е.А. Особенности гематологических и гемостазиологических показателей при коронавирусной инфекции COVID-19 и внебольничной пневмонии / Е.А. Бородулина, Ж.П. Васнева, Е.С. Вдоушкина, Б.Е. Бородулин, Л.В. Поваляева // Acta Biomedica Scientifica. - 2021. - Т. 6. - № 1. - С. 40-47 (Scopus).
25. Бородулина, Е.А. Гематологические показатели при поражениях легких, вызванных инфекцией COVID-19 / Е.А. Бородулина, Ж.П. Васнева, Б.Е. Бородулин, Е.С. Вдоушкина, Л.В. Поваляева, К.А. Матееску // Клиническая лабораторная диагностика. - 2020. - Т. 65. - № 11. - С. 676-682 (Scopus).
26. Вдоушкина, Е.С. Сроки обращения и тяжесть состояния пациентов с поражением легких и подозрением на новую коронавирусную инфекцию при поступлении в стационар в период начала пандемии / Е.С. Вдоушкина, Е.А. Бородулина, Л.В. Поваляева, А.В. Суханова, К.В. Жилинская, А.В. Сутягин // Врач. - 2020. - Т. 31. - № 11. - С. 60-63 (ВАК).
27. Бородулина, Е.А. Опыт применения экстракорпоральной мембранной оксигенации в лечении тяжёлой вирусно-бактериальной пневмонии / Е.А. Бородулина,

Ю.В. Богданова, Б.Е. Бородулин, Л.В. Поваляева, Е.С. Вдоушкина, Я.Е. Широбоков // Журнал инфектологии. - 2020. - Т. 12. - № 2. - С. 156-160 (Scopus).

АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА И ПАТЕНТЫ

1. Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ №2025615692 «Стратификация помощи больным с поражениями легких с учетом рисков неблагоприятного исхода в периоды пандемий». Авторы: Вдоушкина Е.С., Бородулина Е.А., Шахгельдян К.И., Выжигина Е.В., Бородулин Б.Е., Шамина М.С., Суетин А.Н. Дата государственной регистрации 06.03.2025.

2. Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ №2025615239 «Дистанционный дневник наблюдения за пациентом с внебольничной пневмонией». Авторы и правообладатели: Вдоушкина Е.С., Бородулина Е.А., Жилинская К.В., Зубакина С.А., Кузнецова А.Н., Суетин А.Н. Дата государственной регистрации 03.03.2025.

3. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2024620262 «База клинико-anamnestических данных пациентов с летальными исходами при вирус-ассоциированных поражениях легочной ткани». Авторы и правообладатели: Вдоушкина Е.С., Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Лесникова Ю.С., Канискина У.А., Юлдошева М.А. Дата государственной регистрации 17.01.2024.

4. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2024621121 «База лабораторно-инструментальных данных пациентов с тяжелой внебольничной COVID-19-ассоциированной пневмонией с летальным исходом». Авторы и правообладатели: Вдоушкина Е.С., Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Жилинская К.В., Львова М.А., Боков А.М. Дата государственной регистрации 15.03.2024.

5. Патент на полезную модель RU 225670 U1 «Дыхательный тренажер для лечения и реабилитации». Авторы и правообладатели: Поваляев Е.И., Бородулина Е.А., Вдоушкина Е.С. Дата государственной регистрации 02.05.2024.

6. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2023624489 «Формализованные данные для обработки клинико-anamnestических данных пациентов в период эпидемических вспышек респираторных инфекций для формирования электронной медицинской карты». Авторы и правообладатели: Вдоушкина Е.С., Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Катина Л.А., Жилинская К.В. Дата государственной регистрации 08.12.2023.

7. Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ №2023688180 «Программа управления процессом лечения больных туберкулезом легких». Авторы и

правообладатели: Бородулина Е.А., Грибова В.В., Бородулин Б.Е., Еременко Е.П., Окунь Д.Б., Ковалев Р.И., Вдоушкина Е.С., Амосова Е.А. Дата государственной регистрации 20.12.2023.

8. Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ RU 2022665817 «Программа расчета для включения генно-инженерных биологических препаратов в терапию вирус-ассоциированных поражений легких». Авторы и правообладатели: Бородулина Е.А., Гладунова Е.П., Вдоушкина Е.С., Грибова В.В., Бородулин Б.Е., Окунь Д.Б. Дата государственной регистрации 22.08.2022.

9. Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ №2021666235 «Программа расчета величины прогноза туберкулеза у пациентов с внебольничной пневмонией». Авторы и правообладатели: Бородулина Е.А., Герасимов А.Н., Шубина А.Т., Яковлева Е.В., Вдоушкина Е.С. Дата государственной регистрации 11.10.2021.

10. Свидетельство о государственной регистрации базы данных RU 2020622119 «Мониторинг госпитализированных пациентов с пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19». Авторы и правообладатели: Бородулина Е.А., Вдоушкина Е.С., Поваляева Л.В., Шубина А.Т. Дата государственной регистрации 02.11.2020.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

COVID-19 - инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом SARS- SARS-CoV-2

ROC - receiver operating characteristic - рабочая характеристика приемника

SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 - оболочечный одноцепочный (+) РНК-вирус, относящийся к подроду Sarbecovirus рода Betacoronavirus

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВП – внебольничная пневмония

ГБ – градиентный бустинг

ДИ – доверительный интервал

ДН – дыхательная недостаточность

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИИ – искусственный интеллект

ИСЛ – индекс сдвига лейкоцитов

КТ – компьютерная томография

МНО - международное нормализованное отношение

НКИ – новая коронавирусная инфекция

ОАК – общий анализ крови

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОРВИ - острая респираторная вирусная инфекция

ОШ – отношение шансов

ПП – пневмоцистная пневмония

ПТИ – протромбиновый индекс

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СД – сахарный диабет

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СППВР – системы поддержки принятия врачебных решений

СРБ – С-реактивный белок

ТМК – телемедицинская консультация

ХБП – хронические заболевания почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЭИБ – электронная история болезни