

ОТЗЫВ

официального оппонента, начальника Управления научными исследованиями, профессора кафедры факультетской терапии с клиникой федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук Старшиновой Анны Андреевны по диссертации Вдоушкиной Елизаветы Сергеевны на тему «Персонализированный подход в определении тактики ведения пациентов с пневмонией различной этиологии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология

1. Актуальность выполненного исследования

Внебольничные пневмонии (ВП) являются самыми распространенными инфекционными заболеваниями легких, одной из ведущих причин госпитализации и смертности во всем мире. Как правило, за медицинской помощью пациенты обращаются экстренно, когда заболевание уже имеет развернутую клиническую картину. Для внебольничных пневмоний актуален рост заболеваемости в период сезонных вспышек респираторных инфекций, когда помимо вирусных поражений легких присоединяется бактериальная флора. Врачу необходимо быстро определить статус пациента и сформировать тактику его ведения. Достаточно часто в резерве специалиста минимальное количество технологий, которые позволяют достоверно определить тяжесть пациента и локализацию воспалительных изменений. Существенно осложняется ситуация, когда специалист сталкивается с новым инфекционным заболеванием, сходным по своим первоначальным проявлениям с другими инфекциями, но имеющим новые проявления и скоротечное течение, приводящее в большом проценте случаев к летальному исходу. Пандемия COVID-19 оказала существенное влияние на эпидемиологию респираторных инфекций, оказавшись самой масштабной по распространенности и потерям, прежде всего человеческих

| | |
|---|-----------------|
| 15 | № 1230/02-23-83 |
| листов | 22 09 20 25 |
| Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации тел./факс +7(846) 374-10-03 | |

жизней. Новая коронавирусная инфекция привела к необходимости пересмотра многих подходов и разработке новых для быстрого реагирования на вызовы времени и предотвращения высоких показателей летальности и инвалидизации пациентов. В контексте современных вызовов в здравоохранении на фоне чрезвычайной ситуации необходимо было быстрое реагирование как в вопросах диагностики, так и оптимального решения по маршрутизации потоков заболевших для снижения темпов распространения инфекции и снижения смертности населения. Важной составляющей было развитие информационных технологий, впервые медицина столкнулась с необходимостью срочного создания и внедрения продуктов искусственного интеллекта и создания систем принятия врачебных решений. В общем потоке при пандемии COVID-19 в общей лечебной сети на второй план ушел вопрос дифференциальной диагностики с другими заболеваниями легких. При наличии схожих клинико-рентгенологических проявлений пневмонии приоритет в постановке диагноза отдавался пневмониям, вызванным вирусом SARS-CoV-2.

Важным и актуальным вопросом при нарастающих вирусных поражениях легких является возможность быстрого установления начала пандемии, выделение характерного для текущего заболевания симптомокомплекса с определением дифференциально-диагностических критериев со схожими заболеваниями и сохранение персонализированного подхода к пациенту. Данным вопросам посвящено диссертационное исследование Вдоушкиной Елизаветы Сергеевны, направленное на извлечение уроков из прошедшей пандемии и перспективой использования в дальнейшей пульмонологической практике. Таким образом, заявленное исследование является актуальным, а полученные результаты позволяют сформировать рекомендации, соответствующие стратегии развития Российской Федерации в области науки и техники.

Автором заявлена 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. Заявленная цель была решена за счет шести поставленных задач.

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.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Диссертационное исследование Вдоушкиной Елизаветы Сергеевны обладает научной новизной. 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 2-го типа (37,2%; $p < 0,05$), хронические болезни почек (42,3%; $p < 0,05$)).

Впервые 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 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.

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.

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.

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 ($p<0,001$) при снижении в 1,9 раз уровня ферритина являются диагностически значимыми и ассоциированы неблагоприятным течением.

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным объемом исследований в период пандемии новой

коронавирусной инфекции 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.

3. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе Вдоушкиной Елизаветы Сергеевны обоснованы достаточным объемом клинического материала, включенного в диссертационную работу (992 пациента), современными методами обследования и статистической обработки полученных результатов. Актуальность, цель и задачи исследования обоснованы.

За период пандемии разработаны множество (18 за 2 года) временных клинических рекомендаций, направленных на качество оказания помощи и снижения смертности населения. При этом многие вопросы остались спорными и нерешенными, а также появилась необходимость формирования новых подходов в выборе тактики ведения пациентов с поражением легких различного генеза, в том числе на фоне COVID-19 с возможностью применения извлеченных в пандемию уроков для перспективы внедрения в будущем. Одной из приоритетных стала разработка информационных продуктов, обладающих возможностью обработки больших баз, данных для извлечения однородной информации, поступающей с нарастающей частотой, предупреждающей о появлении пандемии. 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. В доступной литературе

нет работ по системному подходу к возможным новым пандемиям вирусной этиологии. создание продуктов искусственного интеллекта и систем поддержки принятия врачебных решений 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 искусственного интеллекта. В условиях пандемии это становится актуальным для пульмонолога при оказании помощи пациентам с поражением легких вирусной этиологии.

Структура и содержание диссертации находятся в логическом единстве и соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Основные положения, выносимые на защиту соответствуют целям и задачам исследования. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из положений.

4. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Полученные автором результаты можно использовать в практической деятельности поликлинических и стационарных медицинских организаций, оказывающими пульмонологическую помощь и первыми сталкивающимися с проявлениями пандемий. Разработанный 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 позволяет повысить точность прогнозирования и обеспечивать персонализированный подход к оптимизации медицинской помощи и снижению рисков осложнений. Впервые разработана универсальная прогностическая модель тяжелого течения COVID-19 на базе многофакторного анализа с применением методов

машинного обучения, обеспечивающая персонализированный подход к ведению пациентов с учетом выраженности симптомов интоксикации, изменения маркеров воспаления на фоне 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), изменения 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 алгоритма для оперативного внесения изменений в реальной клинической практике с возможностью быстрого реагирования на возникающие инфекционные вспышки и предотвращения пандемий.

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.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 296 наименований источников, из которых 158 отечественных и зарубежных и 138 авторов. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 40 рисунками. Материал представлен на 222 страницах текста.

Анализ диссертации по главам.

Во введении раскрыты актуальность, научная значимость, степень разработанности исследуемой проблемы, цель и задачи диссертации, отражена научная новизна и практическая значимость работы, а также методология исследования и основные положения, которые автор выносит на защиту.

В первой главе «Обзор литературы» автором проведён анализ отечественной и зарубежной литературы по теме поражения ткани легких при вирусных инфекциях, состоит из 5 разделов, где раскрывается анализ ситуации по респираторным инфекциям в период распространения новой коронавирусной инфекции в условиях пульмонологического отделения многопрофильного стационара, представлены особенности клинического течения и исходов COVID-19 и проблемные вопросы диагностики по данным ПЦР-теста на SARS-CoV-2, определению специфичности паттерна «матового стекла» при компьютерной томографии. Отдельные главы обзора литературы посвящены вопросам дифференциальной диагностики заболеваний, имеющих сходные клинико-рентгенологические проявления и развитию информационных технологий в период эпидемии COVID-19. Необходимо отметить, что в обзоре уже прослеживается намеченный дизайн работы

диссертанта, включающий наиболее проблемные вопросы практической пульмонологии в период пандемии COVID-19. Обзор содержит современные источники в основном последних 5 лет, учитываются имеющиеся временные методические рекомендации. Обзор написан грамотно, включены работы как российских, так и в большинстве своем авторов разных стран с приоритетом на статьи из высокорейтинговых журналов.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» автор представил дизайн исследования. Глава включает подробный этапный дизайн работы. Таблица наглядно освещает пять этапов работы, где на каждом этапе показана раскрываемая цель, количество пациентов, позволяющее решить поставленную задачу. Приведены критерии включения и невключения в исследование, принципы формирования групп исследования. Дана подробная характеристика пациентов, принципы создания терминологического справочника с использованием методов интеллектуального анализа данных и онтологических моделей медицинских знаний, что является очень востребованным в период цифровизации здравоохранения. Онтология содержит определения всех необходимых классов объектов структуры, позволяющих формировать актуальные медицинские знания для мониторинга вирусных заболеваний. Приведены данные о статистической обработке материала, которая проводилась с использованием современных пакетов статистической программы IBM SPSS Statistics 22.0 при одновременном контроле полученных результатов с использованием библиотек языка программирования Python 3.1 (Pandas, NumPy, Matplotlib, Scily, Seaborn, Statsmodels) с заданной надежностью $P=95\%$ или уровнем значимости $p=0,05$. Данный раздел описан более чем подробно, в принципе его можно подать и в более сокращенном виде, но это не является недостатком, скорее позволяет более четко понять необходимость применения методов машинного обучения в таких исследованиях.

Третья глава посвящена выявлению факторов риска тяжелого течения и выделению предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с

пневмониями вирусной этиологии на основании анализа данных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. В главе подробно представлены характеристики пациентов COVID-19, госпитализированных с поражением легочной ткани в пульмонологическое отделение в зависимости от результата ПЦР-теста SARS-CoV-2. Данный раздел является не особо обсуждаемым в научной литературе, но автор берет на себя смелость доказать, что этиологическое тестирование, являясь специфическим критерием верификации диагноза, тем не менее не стало высокодостоверным при диагностике на этапе приемного покоя. Наличие неспецифического маркера «матовое стекло» при лучевой диагностике стало в период пандемии более значимым критерием для постановки диагноза. Также автор подробно останавливается на такой актуальной теме как понятие внебольничная пневмония и ковид-ассоциированная пневмония, разбирая их отличительные признаки и проблемы диагностики на первом этапе пандемии. Результаты данной главы позволили сформировать первое положение и сделать обоснованные выводы. Интересным и современным является формирование портрета «виртуального пациента» с COVID-19. Глава насыщена таблицами с высоким качеством математической обработки. При корреляционном анализе выделены статистически значимые факторы как для постановки диагноза, так и определения тяжести заболевания.

Четвертая глава является логическим продолжением исследования, где осуществляется стратификация факторов риска развития тяжелого течения вирусной пневмонии и формирование прогностической модели неблагоприятного течения COVID-19 с применением методов машинного обучения. Глава представлена оригинально, в ней чувствуется практическая направленность и опыт диссертанта в работе пульмонологом. Важным для практики и перспективы является анализ работы колл-центра. Раздел передает реальную практику по предотвращению паники среди населения и оптимизации работы с применением дистанционных технологий, в том числе и телемедицины. Единый комплекс клинических признаков и впервые

созданный терминологический справочник были положены в создание системы поддержки принятия врачебных решений. Была создана система, способная учитывать корреляционные связи между клиническими явлениями у пациентов, результатами диагностики и осуществлять поддержку принятия решений специалистом в сложных условиях клинического анализа данных с генерацией объяснений предлагаемых решений. Реализация системы была выполнена на платформе IASPaas. Созданные продукты позволили диссертанту оптимизировать направление по телемедицине, создан чат-бот, дистанционный дневник наблюдения за пациентом. В разделе четко присутствует логика, что позволяет понять идеологию рассуждений диссертанта.

В пятой главе подробно дается анализ пациентов на стационарном лечении в госпитале по оказанию помощи пациентам с COVID-19 с выделением значимых особенностей в зависимости от сроков обращения, тяжести состояния, полового признака, а в шестой главе - сравнительные аспекты поражений легких при симптоме «матового стекла» с другими поражениями с выделением статистически значимых показателей. Работа отразила важную для данного региона проблему дифференциальной диагностики с ВИЧ-ассоциированными заболеваниями легких, где также на этапе диагностики есть паттерн «матовое стекло». Заключительной седьмой главой является презентация программы прогнозирования отрицательной динамики течения заболевания и риска смерти при новой коронавирусной инфекции. При моделировании в качестве потенциальных предикторов использовались те, у которых отмечены значимые различия в группах исхода ($p < 0,05$). Глава показывает ход построения моделей, для наглядности присутствуют все необходимые таблицы с качественной математической обработкой. Подробно описаны параметры выбранных алгоритмов машинного обучения для прогнозирования смертности от COVID-19. Значения AUC разработанных моделей прогнозирования, согласно экспертной шкале для значений AUC, по которым можно судить о качестве

моделей, соответствуют очень хорошему или отличному уровню. В результате проведенного логистического регрессионного моделирования определены восемь наиболее значимых факторов высокого риска смерти пациентов. Реализация работы полученной модели представлена на клинических примерах расчета вероятности летального исхода у пациентов. Прогностическая модель легла в основу разработанной практической программы ЭВМ «Стратификация помощи больным с поражением легких с учетом рисков неблагоприятного исхода в периоды пандемий», по результатам которой в кратчайшие сроки определяется стратификация помощи. Создание чат-бота для практического применения является современным для интеграции с другими системами здравоохранения, такими как платформы телемедицины, вызов скорой медицинской помощи и создания бесперебойного и скоординированного процесса оказания медицинской помощи.

В главе обсуждения при представлении собственных данных присутствует полемика с работами других авторов, что несомненно украшает работу и выделяет ключевые моменты, характеризующие новизну работы.

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.

Диссертационную работу завершают заключение, выводы, практические рекомендации. В заключении нашли отражение все разделы научного исследования, а выводы в полной мере отражают суть диссертации и полученные результаты.

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. Применено ведение амбулаторного лечения с использованием электронного дневника пациента.

Данные диссертации используются в практической работе 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», а также в учебном процессе 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.

Вопросы и рекомендации:

1. Автором заявлена новая концепция дифференциальной диагностики вирусных пневмоний от выявления до определения тактики ведения и дальнейшего наблюдения с учетом тяжести течения заболевания. Просьба обозначить ключевые моменты данной концепции и представить основные пути ее реализации.

2. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат соответствует тексту диссертации, отражает основные положения диссертационной работы, соответствует требованиям ВАК РФ.

3. Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Вдоушкиной Елизаветы Сергеевны на тему «Персонализированный подход в определении тактики ведения пациентов с пневмонией различной этиологии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение крупной современной научной проблемы в области пульмонологии, посвященной стратификации медицинской помощи при поражениях легких инфекционными агентами с помощью технологий искусственного интеллекта.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Вдоушкиной Елизаветы Сергеевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого

постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 16.10.2024 № 1382), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология.

Официальный оппонент:

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,

г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2,
+78127025191, starshinova777@mail.ru.

доктор медицинских наук

14.01.16 Фтизиатрия

16.09.2025

Старшинова Анна Андреевна

Подпись руки доктора медицинских наук Старшиновой Анны Андреевны заверяю.

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор



Недошивин Александр Олегович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2, starshinova_aa@almazovcentre.ru, тел. +78120670-30-03 (005503).

*С отзвелем ознакомил
22.09.2025 Вруцкий*