

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Игнатовой Галины Львовны 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

11	№ 1230/02-13-85
листов	25 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	

Актуальность выполненного исследования

Пневмонии представляют значимую клинико-диагностическую проблему современной пульмонологии. Этиология их различна, часто трудно определяемая, клиническая и рентгенологическая картина во многих случаях неспецифична. В последние десятилетия все большую актуальность приобретают вирусные пневмонии. Одним из наиболее значимых вызовов для пульмонологии стала пандемия COVID-19, при которой поражения легких сопровождались выраженными полиорганными изменениями и длительными постинфекционными осложнениями, включая постковидный синдром. В период пандемии COVID-19 в условиях высокой заболеваемости и перегруженности медицинской системы часто диагноз COVID-пневмонии устанавливался только на основании КТ-признаков и эпидемиологической обстановки, при этом ряд бактериальных, грибковых и других вирусных пневмоний оставались нераспознанными или диагностировались с задержкой. Сложности дифференциальной диагностики обусловлены схожестью клинических симптомов, неспецифичностью лучевых признаков, иногда сочетанностью инфекций. Изучение этих явлений имеет высокую научную и практическую значимость, так как позволяет не только

совершенствовать диагностику и лечение, но и формировать готовность системы здравоохранения к возможным будущим пандемиям респираторных вирусных инфекций. Современные вызовы здравоохранения обуславливают необходимость разработки подходов, позволяющих на ранних этапах выявлять начало эпидемий и пандемий, формировать клинический портрет нового заболевания с определением дифференциально-диагностических критериев и обеспечивать сохранение персонализированного подхода к лечению пациента. Решению этой проблемы посвящено диссертационное исследование Вдоушкиной Елизаветы Сергеевны, тема является актуальной, востребованной и соответствует стратегии развития Российской Федерации в области науки и техники.

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.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Автором впервые проведен комплексный анализ данных с созданием «виртуального портрета пациента», что позволяет прогнозировать тяжесть заболевания с применением методов машинного обучения, что открывает новые возможности для персонализированного подхода к лечению. В работе показана связь показателей клеточного иммунитета с клиническими данными, что углубляет понимание патогенеза и помогает формировать точные диагностические критерии. Определены ключевые клинические и лабораторные показатели, указывающие на высокий риск тяжёлого течения COVID-19, включая гипертермию, снижение сатурации, дыхательную недостаточность, изменения маркеров воспаления, что позволило создать прогностическую модель тяжести заболевания. Впервые доказана диагностическая значимость гепсидина как дополнительного маркера поражения лёгких с высокой чувствительностью и

специфичностью, что особенно ценно при ограниченном доступе к диагностическим методам в условиях эпидемий. Описаны особенности поражения лёгких с паттерном «матового стекла» у пациентов с ВИЧ-инфекцией, что имеет практическое значение для дифференциальной диагностики и маршрутизации вирус-ассоциированных поражений легких с заболеваниями со схожей клинико-лучевой симптоматикой.

Результаты исследования отличаются высокой степенью достоверности и надежности, что подтверждается достаточным объемом клинического материала, собранного в период пандемии, и применением автором современных методов статистической обработки данных (вариационного, регрессионного, дисперсионного и системного многофакторного анализа). Такой подход соответствует принципам доказательной медицины и свидетельствует о научной состоятельности работы. Диссертация выполнена на высоком методологическом уровне, имеет четко выстроенную структуру, логичное и последовательное изложение материала, а также характеризуется оригинальностью подходов к решению исследовательских задач.

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

Положения, выводы и рекомендации, изложенные в диссертационной работе Вдоушкиной Елизаветы Сергеевны, основываются на достаточном объеме данных обследования 992 пациентов, применении современных методов диагностики, использовании адекватных современных методов статистического анализа и доказательной медицины. Цель и задачи исследования обоснованы актуальностью, отвечающей современным требованиям медицинской науки. Структура и содержание работы, выводы и положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют поставленным цели и задачам. Практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования, что свидетельствует о высокой степени научной обоснованности представленной работы.

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

Диссертационное исследование Вдоушкиной Елизаветы Сергеевны обладает высокой научно-практической значимостью, его результаты могут быть внедрены в работу медицинских учреждений, оказывающих пульмонологическую помощь и работающих с пациентами в условиях пандемий. Учитывая стремительный рост и распространение инфекционных заболеваний, становится необходимым выявления наиболее важных предикторов неблагоприятного течения, а также проработка и реализация высокоэффективных способов не только лечения, но и предупреждения подобных инфекций. Впервые была создана универсальная прогностическая модель тяжёлого течения COVID-19, основанная на многофакторном анализе с использованием методов машинного обучения. Эта модель обеспечивает персонализированное ведение пациентов с учётом выраженности интоксикационных симптомов и динамики воспалительных маркеров при поражении лёгких вирусом SARS-CoV-2, что расширяет возможности клинической практики и улучшает качество медицинской помощи. 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. В диссертации значительное внимание уделено развитию информационных систем, предназначенных для обработки больших массивов данных и выявления типичных закономерностей, что имеет принципиальное значение для раннего предупреждения и эффективного управления пандемиями. Актуальной задачей становится не только совершенствование существующих методов, но и разработка инновационных решений, основанных на технологиях

искусственного интеллекта. Научные положения диссертации соответствуют шифру специальности: 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.

Оценка содержания диссертации

Диссертация имеет классическую традиционную структуру, текст работы состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 296 наименований источников, из которых 158 отечественных и 138 зарубежных авторов. Работа содержит достаточное количество иллюстративного материала - 32 таблицы и 40 рисунков, написана на 222 страницах текста.

Во введении автором проведен анализ актуальности темы исследования, степени ее разработанности, поставлены цель, в соответствии с ней сформулировано 6 задач. Отражены научная значимость, научная новизна и практическая значимость работы, методология исследования и основные положения, которые автор выносит на защиту. 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.

В главе «Обзор литературы» приведены современные данные по проблеме поражения легких при вирусных инфекциях из высокорейтинговых литературных источников в основном последних 5 лет. Особое внимание уделено клиническим проявлениям COVID-19, влиянию сопутствующих заболеваний, а также различиям в течении болезни у разных групп пациентов, в том числе по возрасту и полу, что демонстрирует комплексный подход к проблеме. Представлен анализ изменений в тактике лечения и использования временных методических рекомендаций, детально рассмотрены ограничения и противоречия ПЦР-диагностики, что создает предпосылки к дальнейшим поискам ключевых аспектов патогенеза вирусных поражений легких. Представлены вопросы дифференциальной диагностики поражений легких со сходными клинικο-рентгенологическими проявлениями, в том числе с пневмоцистной пневмонией у пациентов с ВИЧ-инфекцией как проблемы, имеющей высокое региональное значение. Эта часть работы подчёркивает сложность постановки диагноза в условиях пандемии и необходимость всестороннего подхода к оценке пациентов. Отдельный раздел обзора литературы посвящен проблеме внедрения продуктов искусственного интеллекта в медицинскую практику.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» выполнена на высоком научном уровне, содержит подробное описание выборки пациентов, методов и этапов исследования. Работа демонстрирует современный интегративный подход, включающий клиническую, лабораторную и цифровую аналитическую составляющие. Описание объекта исследования, критериев включения и невключения, структуры выборки, демографических характеристик пациентов и их распределение по клиническим группам позволяет оценить репрезентативность выборки и минимизирует систематические ошибки.

Разнообразие методов исследования, комбинированный дизайн (ретроспективный, кросс-секционный и проспективный анализы), а также элементы машинного обучения и искусственного интеллекта для построения прогностических моделей подчеркивают современный уровень исследования. Этапность исследования отражает логическую последовательность выполнения

работы, позволяет понять, какие задачи решались на каждом этапе. Инновационный подход к анализу симптомокомплекса, использование онтологических моделей и интеллектуального анализа данных для мониторинга симптомов и прогнозирования эпидемий демонстрирует высокий уровень научной новизны и практическую значимость работы.

Глава 3 представляет собой объемный и систематический анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных пневмонии с новой коронавирусной инфекцией в сравнении с внебольничной пневмонией другой этиологии. Обширность анализа (противоречия ПЦР-тестирования, изменения показателей общего анализа крови и гемостаза) с выявлением ключевых клинических и лабораторных предикторов позволяет комплексно оценить состояние пациентов и предложить новые подходы к стратификации. Изучение изменений субпопуляций лимфоцитов расширяет научное понимание иммунного ответа на SARS-CoV-2 и позволяет рассматривать данные параметры как потенциальные маркеры тяжести заболевания.

Глава 4 представляет собой развернутый и детализированный анализ с выявлением факторов риска тяжелого течения поражений легких с использованием технологий искусственного интеллекта. Автором проведена тщательная систематизация данных по обращениям пациентов, симптомам, диагностике и маршрутизации, а также описан процесс формирования базы данных для последующего анализа с использованием методов машинного обучения. Подробный перечень обследований и методов оценки физикального состояния больных подчеркивает серьезный и всесторонний клинический подход. Применение платформы IASPaas для анализа корреляций клинических данных и поддержки принятия врачебных решений является инновационным подходом и подтверждает актуальность исследования. Автором продемонстрирован высокий уровень прикладной ценности исследования: внедрение колл-центров, телемедицинских консультаций и формализованной электронной истории болезни позволило улучшить стратификацию помощи и оптимизировать работу первичного звена здравоохранения.

Глава 5 демонстрирует системный подход к анализу клинических и лабораторных характеристик пациентов с COVID-19 на стационарном лечении. Автор уделит внимание разным аспектам: срокам обращения, тяжести состояния, половому признаку, симптомам, сопутствующей патологии и лабораторным показателям. Особо выделяется статистически значимое снижение сатурации у пациентов, поступивших позднее по срокам, а также наличие более выраженного поражения легочной ткани, что соответствует представлениям о прогрессировании заболевания.

В 6 главе представлен сравнительный анализ поражений легких при COVID-19 и пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией, что является актуальной и практически значимой проблемой современной медицины и имеет высокое региональное значение. Представленный материал позволяет оценить клиническое значение выявленных различий: в условиях пандемий сравнение поражений легких у ВИЧ-позитивных пациентов имеет высокую практическую ценность. Обосновано, что уровень гепсидина имеет высокий диагностический потенциал для различения COVID-19 и пневмоцистной пневмонии, что представляет новое научное наблюдение. Полученные результаты могут быть применены в практике дифференциальной диагностики пневмоний, особенно в условиях ограниченного доступа к этиологическим методам диагностики.

Глава 7 посвящена разработке и верификации прогностической модели неблагоприятного течения COVID-19 и риска летального исхода, а также внедрению инструментов автоматизации сбора данных и раннего выявления симптомов с помощью чат-бота. Автором продемонстрирован комплексный подход с системным анализом большого числа факторов (84 показателя) и выделены наиболее значимые предикторы смертности, что обеспечивает высокую информативность модели. Представленная модель прогноза летальности COVID-19 и интеграция чат-бота демонстрируют научную новизну и значимость для клинической практики.

Заключительная глава демонстрирует сформированный системный подход к стратификации оказания медицинской помощи пациентам с поражением легких, интеграцию цифровых технологий (чат-бот, телемедицина, интеллектуальные платформы) с клинической практикой и высокой точностью прогнозирования (используется количественный анализ факторов риска, с проверкой статистической значимости ($p < 0,05$) и ROC-кривых ($AUC = 96\%$). Стратификация риска и маршрутизация пациентов практически ориентированы по месту лечения и удобны для применения. Применение методов машинного обучения и анализ факторов риска делает подход научно обоснованным и воспроизводимым, выделение симптомокомплекса позволяет оперативно выявлять эпидемические вспышки и прогнозировать нагрузку на здравоохранение.

Диссертационную работу завершают выводы, практические рекомендации, отражающие суть диссертации и полученные результаты.

Заслуживает внимания высокая публикационная активность автора. 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.

Практическое применение результаты диссертации нашли в работе ведущих региональных учреждений здравоохранения - 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» (имеются акты внедрения), а также в учебном процессе в практических занятиях и лекционных курсах 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.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Вопросы:

1. Можно ли применять Вашу модель определения риска смерти у пациентов с различной этиологией пневмонии?

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

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

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 важной современной научной проблемы в пульмонологии — разработка технологий для персонализированного подхода в определении тактики ведения пациентов с пневмонией различной этиологии с применением интеллектуальных сервисов, что перспективно в клинической практике и решает проблему стратификации помощи пациентам при вирусных поражениях легких.

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

