

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Городина Владимира Николаевича на диссертационную работу Лизинфельд Ирины Александровны «Клинико-эпидемиологическая характеристика больных коронавирусной инфекцией (COVID-19) с коморбидной патологией, предикторы неблагоприятного течения и исхода», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22- инфекционные болезни

Актуальность темы выполненной диссертационной работы

Число летальных исходов, ассоциированных с COVID-19, продолжает расти во всем мире, особенно среди пациентов с коморбидной патологией старше 65 лет. У большинства инфицированных людей заболевание протекает в легкой или средней форме, однако у некоторых пациентов приобретает тяжелое и крайне тяжелое течение с вирусным поражением лёгких и развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). С момента появления SARS-CoV-2 в конце 2019 г. учеными разных стран проводится поиск прогностических показателей, которые могли бы использоваться медицинскими работниками для оценки риска тяжелого течения COVID-19 на ранней стадии заболевания.

Одной из проблем на сегодняшний день остается разработка инструментов для прогнозирования риска неблагоприятного течения и исхода COVID-19, основанных на клинических характеристиках, лабораторных и инструментальных данных больных. Их использование необходимо для персонифицированного ведения пациентов с COVID-19, а также принятия решения о выборе тактики лечения. Разработка моделей, определяющих дополнительные предикторы неблагоприятного течения и исхода заболевания на начальном этапе пандемии, могут помочь медицинским работникам при сортировке пациентов, определении оптимальной тактики ведения больных на амбулаторном или стационарном этапе оказания медицинской помощи.

В связи с этим диссертационная работа Лизинфельд И.А., имеющая цель оптимизировать прогнозирование риска неблагоприятного течения и исхода COVID-19 у больных с коморбидной патологией на основе анализа клинико-эпидемиологических, лабораторных и инструментальных особенностей болезни, является актуальной и представляет значимый теоретический и практический интерес.

Научная новизна

На основе результатов исследования впервые на популяционном уровне в период первого эпидемического подъема COVID-19 установлены неизвестные ранее клинико-эпидемиологические особенности COVID-19 у пациентов разных возрастов. Показана взаимосвязь возраста пациентов, формы тяжести болезни и коморбидной патологии.

Впервые на уровне популяции дана характеристика коморбидной патологии при COVID-19: показано превалирование болезней органов дыхания при легкой форме, заболеваний сердечно-сосудистой системы – при среднетяжелой и тяжелой форме, а также более высокий удельный вес болезней эндокринной системы и злокачественных новообразований – при тяжелой форме инфекции.

Впервые на популяционном уровне определена значимость отдельных клинических симптомов и коморбидных заболеваний в прогнозе неблагоприятного течения больных COVID-19.

Отдельного внимания заслуживает комплексный подход к оценке основных клинических, лабораторных и инструментальных данных, который позволил выявить значимые коморбидные заболевания, увеличивающие вероятность неблагоприятного исхода у больных COVID-19.

В работе впервые предложены прогностические математико-статистические модели определения неблагоприятного течения и исхода COVID-19 у больных с коморбидной патологией.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Полученные результаты исследования имеют существенное значение для практического здравоохранения. Разработанная в ходе исследования, научно обоснованная и апробированная в реальной клинической практике прогностическая модель вероятности госпитализации больных COVID-19 с коморбидной патологией, включающая антропометрические параметры, анамнестические и клинические данные, позволяет на основе установленных предикторов неблагоприятного течения заболевания оценить риск госпитализации.

В результате комплексного анализа клинических, лабораторных и инструментальных данных выявлены и научно обоснованы предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19, имеющих коморбидную патологию, а разработанная и апробированная прогностическая модель позволяет в реальной клинической практике определить вероятность неблагоприятного исхода при этом заболевании на основе выявленных предикторов.

Основные положения, разработанные автором, создают практическую основу в виде новой концепции системного подхода к оценке значимости различной коморбидной патологии в прогнозировании вероятности неблагоприятного течения и прогноза у больных COVID-19.

Автором сформулированы практические рекомендации по использованию онлайн-калькуляторов для оценки риска неблагоприятного течения и прогноза COVID-19, созданных на основе предиктивных моделей. Предложенные онлайн-калькуляторы могут быть использованы медицинскими работниками амбулаторного звена, в качестве дополнительного инструмента для определения показаний к госпитализации, в том числе дистанционно, а также врачами стационарного звена, при оценке риска летального исхода у больных COVID-19 с коморбидной патологией, что позволяет своевременно выбрать оптимальную тактику лечения. Реализация данных автором рекомендаций будет способствовать

своевременному и более качественному оказанию надлежащей медицинской помощи пациентам.

**Степень обоснованности и достоверность научных положений,
выводов и практических рекомендаций, сформулированных в
диссертации**

Поставленные задачи способствуют раскрытию темы и реализации цели работы, последовательно сопровождая развитие идей автора от изучения клинико-эпидемиологической характеристики больных COVID-19 с коморбидной патологией на популяционном уровне и определения у них предикторов неблагоприятного течения до установления клинических, лабораторных и инструментальных особенностей течения COVID-19 у госпитализированных пациентов с коморбидной патологией и установления предикторов неблагоприятного исхода и, в итоге, разработке на основе полученных данных предиктивных моделей неблагоприятного течения и исхода COVID-19.

Исследование большого количества данных больных COVID-19 с коморбидной патологией на популяционном уровне, а также анализ медицинских карт пациентов на стационарном уровне выполнены с использованием современных статистических методов - регрессионного и многофакторного дискриминантного анализа, что позволило выделить предикторы неблагоприятного течения и исхода. Анализ диссертации показывает, что исследование проведено методически правильно и логично.

В диссертационной работе для решения поставленных 4-х задач представлены результаты двухэтапного исследования. На I этапе изучали клинико-эпидемиологические особенности пациентов с COVID-19 в период первого эпидемического подъема заболеваемости COVID-19 на популяционном уровне и определили предикторы неблагоприятного течения в когорте пациентов с коморбидной патологией, на основе которых была построена прогностическая модель. Для решения задач на I этапе исследования использовалась база мониторинга Роспотребнадзора по форме

№ 970 «Информация о случаях инфекционных заболеваний у лиц с подозрением на новую коронавирусную инфекцию». Всего в форме № 970 на момент среза была информация о более чем 1 048 000 пациентах, из которых отобраны более 437 000 пациентов, у которых были указаны все изучаемые параметры, включая более 90 000 больных с коморбидной патологией, которые были подвергнуты дальнейшему статистическому анализу в соответствии с поставленными в исследовании задачами.

На II этапе определяли клинические и лабораторно-инструментальные особенности течения COVID-19 у 447 больных с коморбидной патологией, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» и ГБУЗ ИКБ №2 ДЗМ с благоприятным и неблагоприятным исходом. Это позволило на уровне стационара определить клинические и лабораторно-инструментальные предикторы неблагоприятного исхода болезни. С использованием установленных статистически значимых клинических и лабораторно-инструментальных предикторов была построена прогностическая модель для оценки риска летального исхода.

Дизайн проводимых исследований отвечал целям и задачам работы.

Исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне с использованием современных методов статистического анализа и математического моделирования. Количество наблюдений в диссертационном исследовании достаточно для достижения поставленных задач. Выводы логичны, аргументированы, следуют из содержания работы, удовлетворяют современным требованиям, предъявляемым к научным работам, и соответствуют названию работы, цели, поставленным задачам и научной специальности 3.1.22 Инфекционные болезни.

Личный вклад автора

Личный вклад автора включал в себя планирование, организацию и проведение исследования по всем разделам диссертации, самостоятельно выполнен поиск и анализ имеющихся литературных источников за последние 3 года, составлен дизайна исследования. Выборка исследуемых пациентов

автором рассчитывалась согласно применяемым методам статистической обработки и поставленной цели исследования. Выполнен набор материала, отобраны данные соответственно критериям включения и исключения, разработаны и заполнены базы данных. Произведен статистический анализ результатов исследования и осуществлена его интерпретация, изложены выводы и даны практические рекомендации.

Содержание и оформление диссертации

Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», 4-х глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 239 источников, из них 43 - отечественных и 196 - зарубежных. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 21 рисунком, 6 клиническими случаями.

Во введении показана значимость проблемы COVID-19, в полном объеме обоснована актуальность исследования.

Цели и задачи исследования сформулированы по сути исследования. Положения, выносимые на защиту, состоят из 4 пунктов.

В обзоре литературы представлены современные данные о результатах отечественных и зарубежных исследований по клинико-эпидемиологическим особенностям течения COVID-19, факторам, влияющим на риск развития тяжелой формы заболевания и неблагоприятного прогноза COVID-19.

В главе «Материалы и методы» представлены дизайн исследования, характеристики пациентов, критерии включения, и исключения из исследования. Описаны используемые в работе методы исследования.

В главах собственных исследований показаны:

- результаты анализа первого эпидемического подъема COVID-19;
- ранее неизвестные клинико-эпидемиологические особенности COVID-19 у пациентов разных возрастов;
- взаимосвязи формы тяжести болезни и коморбидной патологии у пациентов различных возрастных групп;

- характеристика коморбидной патологии при COVID-19 на популяционном уровне;
- значимость отдельных клинических симптомов и коморбидных заболеваний в прогнозе неблагоприятного течения больных COVID-19;
- предикторы, повышающие вероятность госпитализации больных COVID-19 с коморбидной патологией;
- значимые коморбидные заболевания, увеличивающие вероятность неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19;
- предикторы, повышающие вероятность неблагоприятного прогноза у больных COVID-19 с коморбидной патологией.

На основании результатов анализа полученных данных с применением соответствующих статистических методов было доказано, что коморбидные заболевания в различной степени негативно влияют на тяжесть течения COVID-19. Полученные результаты дали новое понимание о характеристике коморбидной патологии при COVID-19 в популяции: показано превалирование болезней органов дыхания при легкой форме, заболеваний сердечно-сосудистой системы – при среднетяжелой и тяжелой форме. Характер коморбидности у пациентов зависит от возраста пациента. В целом в популяции преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы. В возрасте 18-44 лет чаще регистрировались заболевания органов дыхания. Вероятность госпитализации также существенно повышалась при наличии заболеваний эндокринной системы и злокачественных новообразований.

В главе 4, посвященной изучению предикторов неблагоприятного течения COVID-19 у больных с коморбидной патологией и построению прогностической модели, особую значимость имеет разработанная на основе логистической регрессии математическая модель неблагоприятного течения COVID-19, которая позволяет определить вероятность госпитализации на основе данных анамнеза, клиники и коморбидного фона конкретного пациента.

В главе 5 проведен анализ клинических и лабораторно – инструментальных особенностей течения COVID-19 у больных с коморбидной патологией на уровне стационара. Автором отмечена решающая роль в повышении риска неблагоприятного исхода такой коморбидной патологии как хроническая болезнь почек, хронический бронхит, ожирение II степени и выше, злокачественные новообразования, артериальная гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращение в анамнезе, гипотиреоз, сахарный диабет I и II типа.

В главе 6 определена совокупность пороговых значений объективных, лабораторных и инструментальных предикторов в день госпитализации (ЧСС, ЧДД, SpO₂, абсолютное число лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, относительное количество лимфоцитов (%), показатели ферритина, С реактивного белка, Д-димера, степень поражения легких по данным КТ), которые в сочетании с данными о возрасте больного и длительности болезни позволяли с высокой вероятностью прогнозировать риск неблагоприятного исхода. Особую значимость в работе имеет разработанная на основе дискриминантного анализа математико-статистическая модель позволяющая персонафицировано определить вероятность неблагоприятного прогноза на основе объективных данных, лабораторных и инструментальных показателей при поступлении в стационар больных с COVID-19.

В разделе «Обсуждение результатов исследования» представлен подробный анализ результатов собственного исследования и их сопоставление с проведенными ранее научными работами.

По результатам работы сформулированы выводы, которые отражают основные положения работы и отвечают поставленным задачам.

Автором предложены перспективы дальнейшей разработки темы.

Результаты исследования изложены в 22 научных работах, в том числе – 6 в журналах, рекомендованных ВАК, оформлена заявка на изобретение (№ 2022117132 от 24.06.2022 «Способ прогнозирования риска

госпитализации у пациентов с COVID-19»). Материалы диссертационной работы внедрены:

- в лечебную работу отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Адыгея «Адыгейская республиканская клиническая инфекционная больница»;
- в лечебную работу инфекционных отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Инфекционная больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края;
- в лечебную работу инфекционных отделений государственного бюджетного учреждения Ростовской области "Специализированная клиническая инфекционная больница "Донской инфекционный центр";
- в учебный процесс образовательного центра ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Положительным моментом исследования является стремление автора проанализировать данные на популяционном и стационарном уровнях с позиции клинициста.

Результаты, полученные в данном исследовании, могут быть основой для дальнейших научных исследований. Продолжение изучения предикторов госпитализации у пациентов без коморбидной патологии и накопление знаний и опыта в клинической практике для быстрого принятия решения о госпитализации, обновление показаний к госпитализации, а так же изучение предикторов неблагоприятного прогноза у пациентов без коморбидной патологии и применение этих знаний в виде онлайн калькулятора или мобильного приложения позволит медицинскому работнику быстро и качественно подобрать выбрать оптимальную тактику ведения пациента в соответствии с протоколом лечения и спрогнозировать исход заболевания.

Принципиальных замечаний и вопросов к тексту диссертации Лизинфельд И.А. не имею. Автореферат соответствует ГОСТ 7.0.11-2011 и полностью отражает содержание диссертационной работы.

Подробное знакомство с диссертационным исследованием оставляет целостное впечатление, однако есть вопросы уточняющего характера:

1. Почему Вы выбрали разные статистические методы для построения прогностических моделей, в первом случае логистическую регрессию, во втором-дискриминантный анализ?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Лизинфельд Ирины Александровны «Клинико-эпидемиологическая характеристика больных коронавирусной инфекцией (COVID-19) с коморбидной патологией, предикторы неблагоприятного течения и исхода» на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.22 - инфекционные болезни, является законченной научно-квалифицированной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи – разработка и научное обоснование методов прогнозирования неблагоприятного течения и исхода заболевания у больных COVID-19 с коморбидной патологией на основе выявленных антропометрических, анамнестических, клинических и лабораторно-инструментальных предикторов, что имеет существенное значение для инфекционных болезней. Результаты исследования могут быть внедрены в практическую деятельность медицинских работников амбулаторного звена в качестве дополнительного инструмента определения показаний к госпитализации, в том числе дистанционно, и врачей стационарного звена при оценке риска летального исхода у больных COVID-19 с коморбидной патологией.

Работа Лизинфельд И.А., выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Пшеничной Н.Ю. по актуальности, новизне и практической значимости полностью соответствует требованиям п.9. «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Лизинфельд Ирина Александровна заслуживает

присуждение искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 - Инфекционные болезни.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015 г.) необходимых для работы диссертационного совета Д 64.1.010.01

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук,

Городин В.Н.

Подпись Городина Владимира Николаевича заверяю,

МП

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ:
Ведущий специалист по кадрам
ОССИИ
Сидина
В.Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
350063 г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4
Тел.: (861) 268-36-84
e-mail: vgorodin@mail.ru

образовательное учреждение высшего
медицинский университет» Министерства