

ОТЗЫВ

Официального оппонента члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук (3.3.6 - фармакология, клиническая фармакология; 1.5.11 - микробиология), профессора, ректора Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директора Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России Козлова Романа Сергеевича на диссертацию Купрюшиной Ольги Александровны «Дифференциальная диагностика внебольничной бактериальной пневмонии и поражения легких вирусной этиологии (включая COVID-19) у взрослых», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.33 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 3.1.29. — Пульмонология

Актуальность темы диссертации

Внебольничная пневмония (ВП) относится к числу наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний, занимая лидирующие позиции среди причин госпитализации и летальности во всех возрастных группах.

Ключевое значение в улучшении прогноза принадлежит своевременной и адекватной антимикробной терапии, выбор которой напрямую зависит от установления этиологии заболевания. Этиологическая структура ВП характеризуется значительным разнообразием. Традиционно доминирующую роль занимают бактериальные возбудители, такие как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* и др. Однако внедрение в клиническую практику молекулярных методов (ПЦР и

др.) значительно расширило представления о роли труднокультивируемых бактерий и респираторных вирусов в этиологии заболевания.

Однако существующие методы этиологической диагностики (культуральное исследование, молекулярные тесты и др.) требуют значительного времени для получения результата и не всегда доступны в рутинной клинической практике.

В этих условиях особую значимость приобретает ранняя дифференциация бактериальной ВП и вирусного поражения легких на основе доступных клиничко-лабораторных показателей, данных рентгенографии/компьютерной томографии органов грудной клетки и валидированных алгоритмов, позволяющих своевременно начать адекватную терапию, оптимизировать маршрутизацию (инфекционное или пульмонологическое/терапевтическое отделение), сократить необоснованное назначение антибиотиков и снизить риск селекции антимикробной резистентности.

В свете вышеизложенного, диссертационное исследование Купрюшиной О.А., направленное на поиск способов дифференциальной диагностики БВП и вирусного поражения легких у госпитализированных больных, является безусловно актуальным. Полученные результаты могут оптимизировать и объективизировать клинические решения у взрослых пациентов в ранние сроки госпитализации и до установления этиологического диагноза.

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

Диссертационное исследование выполнено на высоком методологическом уровне. Научные позиции, представленные в диссертационной работе Купрюшиной О.А., имеют надежное обоснование. Диссертационная работа включает ретроспективное исследование с участием 400 пациентов с верифицированной этиологией инфекционного поражения легких и проспективное исследование, охватившее 152 взрослых

пациента, госпитализированных с диагнозом ВП, которым в первые 24 часа проводились клинические, лабораторные и инструментальные обследования, а также комплекс исследований, направленных на верификацию этиологии заболевания.

Необходимо отметить тщательность отбора участников исследования: в исследование включались только пациенты с установленным диагнозом ВП согласно российским клиническим рекомендациям. Для повышения информативности культуральной диагностики из проспективной части исключали лиц, получавших системную антибактериальную терапию до госпитализации.

Проведенный подробный статистический анализ, включая математическое моделирование, обеспечил получение обоснованных выводов, соответствующих задачам исследования. Положения, выносимые на защиту, практические рекомендации логически обоснованы и соответствуют поставленным цели и задачам.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных результатов и выводов является обоснованной и подтверждается рядом методологических преимуществ работы. Объем клинического материала является достаточным для решения поставленных исследовательских задач. Применение современных методов этиологической верификации, включая молекулярную диагностику и экспресс-тесты, обеспечило высокую чистоту формируемых групп сравнения.

Статистический анализ отличается комплексным характером: наряду со стандартными методами описательной статистики, автор применял методы многофакторного регрессионного анализа для построения прогностических моделей, ROC-анализ для оценки их дискриминационной способности, а также методы калибровки для проверки соответствия предсказанных вероятностей наблюдаемым исходам.

Научная новизна исследования Купрюшиной О.А. заключается в том, что впервые выполнен детальный сравнительный анализ клиническо-лабораторных и инструментальных данных госпитализированных взрослых с БВП и вирусным поражением легких, выявлены параметры, ассоциированные с БВП, разработаны и валидированы модели и номограммы определения вероятности БВП у взрослых и определена их диагностическая точность, оценены перспективы применения ряда биомаркеров для улучшения характеристик моделей.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты исследования, проведенного Купрюшиной О.А., имеют неоспоримую значимость для науки и практики, поскольку дополняют представления о различиях между БВП и вирусным поражением легких у взрослых и показателях, ассоциированных с развитием БВП.

Автором разработаны и валидированы диагностические модели и номограммы определения вероятности БВП у взрослых, которые позволяют повысить точность дифференциальной диагностики с вирусным поражением легких и выделить пациентов, требующих раннего начала антибактериальной терапии.

Разработанные Купрюшиной О.А. рекомендации имеют научно-практическое значение и в перспективе могут быть использованы врачами для стратификации пациентов с направительным диагнозом “ВП” и определения вероятности ее бактериальной этиологии на ранних этапах госпитализации, что является ключевым фактором для своевременного начала адекватной терапии. Внедрение таких инструментов напрямую способствует рациональному использованию антибиотиков.

Соответствие диссертации паспорту специальности

По сформулированной цели, задачам и полученным результатам диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.29. Пульмонология, п.5 - 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.

Количество публикаций в журналах из перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По результатам исследования автором опубликовано 6 печатных работ, из них 3 оригинальных научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 иных публикации; 1 публикация в сборниках материалов международных зарубежных научных конференций.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа имеет традиционную структуру и изложена на 133 страницах. Диссертация включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условные обозначения, список литературы.

Работа иллюстрирована 26 таблицами и 21 рисунком. Список литературы включает 156 источников: 25 отечественных и 131 зарубежный.

Раздел «Введение» раскрывает актуальность изучаемой проблемы, степень ее разработанности и научную новизну, что отражено в сформулированных цели, задачах и положениях, выносимых на защиту, а также выборе методов проведения исследования.

В разделе «Обзор литературы» представлен анализ современных данных, посвящённых этиологии заболевания, клиническим признакам, лабораторно-инструментальным маркерам, а также математическим моделям, позволяющим дифференцировать БВП и вирусное поражение лёгких, включая

COVID-19. Обзор дает целостное представление об актуальности темы исследования.

В разделе «Материал и методы исследования» представлены дизайн исследования, критериях включения/невключения пациентов, перечень регистрируемых параметров, методы диагностики, использованные в данной работе, а также описаны методы статистической обработки данных.

Раздел «Результаты исследований» включает два этапа, для каждого из которых последовательно изложены полученные данные; результаты наглядно представлены в таблицах и на рисунках. В ретроспективной части выявлены критерии, ассоциированные с вероятностью БВП, на основе которых разработаны математические модели и номограммы. В проспективной части показана структура возбудителей ВП у госпитализированных взрослых и выполнена валидация разработанных моделей на данной выборке. Оценен вклад дополнительных лабораторных маркёров, в частности, прокальцитонина и ферритина в диагностическую точность наилучшей модели.

В главе «Обсуждение результатов» автор последовательно анализирует собственные данные, сопоставляя их с результатами других исследований, направленных на решение вопросов дифференциальной диагностики инфекционного поражения легких в различных группах пациентов.

Сформулированные выводы диссертации соответствуют поставленным задачам. Возможность практического применения результатов отражена в разделе практических рекомендаций.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации передает основное содержание работы, соответствует основным положениям, выносимым на защиту. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

К достоинствам диссертационной работы Купрюшиной О.А. несомненно относятся актуальность выбранной темы, использование современных методов диагностики, статистическая обработка данных, разработка на основе диагностических моделей определения вероятности ВВП удобных для практического применения номограмм. К безусловным преимуществам работы следует отнести применение комплексного подхода к этиологической диагностике с использованием современных микробиологических и молекулярных методов (ПЦР в реальном времени), экспресс-тестов на антигены ключевых возбудителей, что позволило достичь высокой частоты верификации этиологии ВП в проспективной части исследования.

В работе отмечаются некоторые стилистические и фразеологические неточности, которые не влияют на общую ценность представленной диссертации.

В ходе знакомства с работой возникли следующие вопросы:

1) Для выявления пневмококковой пневмонии в Вашей работе использовались культуральное исследование и экспресс-тесты на антигенурию. Какой метод продемонстрировал наибольшую частоту выявления возбудителя?

2) Как Вы учитывали случаи бактериально-вирусной ко-инфекции при разработке своей модели?

Заключение

Таким образом, диссертация Купрюшиной Ольги Александровны «Дифференциальная диагностика внебольничной бактериальной пневмонии и поражения легких вирусной этиологии (включая COVID-19) у взрослых», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной задачи по оптимизации дифференциальной диагностики ВВП и вирусного поражения легких у госпитализированных взрослых пациентов на основе доступных в

клинической практике критериев, имеющей существенное значение для пульмонологии, что соответствует требованиям п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Купрюшина Ольга Александровна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. – Пульмонология.

Официальный оппонент

Ректор ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России,
директор НИИ антимикробной химиотерапии
ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук
(3.3.6 - фармакология, клиническая
фармакология; 1.5.11 - микробиология),
профессор, член-корреспондент РАН



Р.С. Козлов

Согласен на обработку моих персональных данных

Р.С. Козлов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации; Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России
Адрес: 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28
Телефон: +7 (4812) 55-02-75
Адрес электронной почты: Roman.Kozlov@antibiotic.ru

