

ЗАКЛЮЧЕНИЕ диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

аттестационное дело № 74.02-18/169-2025

решение диссертационного совета от 16 июня 2025 года № 3 0

О присуждении Денисовой Аните Робертовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Инновационная модель информационно-аналитической системы для диагностики и персонализированного наблюдения детей с аллергическими заболеваниями» в виде рукописи по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.2.7. Иммунология, принята к защите 12 мая 2025 года, протокол № 26/2, диссертационным советом ДСУ 208.001.17 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0871/Р от 18.07.2022г.).

Денисова Анита Робертовна, 1964 года рождения, в 1987 году окончила Харьковский медицинский институт по специальности «Педиатрия».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.09 – Педиатрия на тему «Оптимизация комбинированной терапии среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы у детей» защитила в 2007 году в диссертационном совете при Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова.

В период подготовки диссертации Денисова Анита Робертовна работала в должности ассистента кафедры, а с 2024 года в должности доцента кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Денисова Анита Робертовна работает в должности доцента кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2024 года по настоящее время; в должности врача аллерголога-иммунолога ДГП №32 УЗ ЦАО с 2012 года по настоящее время.

Диссертация на тему: «Инновационная модель информационно-аналитической системы для диагностики и персонализированного наблюдения детей с аллергическими заболеваниями» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.2.7. Иммунология выполнена на кафедре детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный консультант:

– доктор медицинских наук, профессор Геппе Наталья Анатольевна, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, кафедра детских болезней, заведующий кафедрой

Официальные оппоненты:

Ревякина Вера Афанасьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии», отделение аллергологии и диетотерапии, заведующий отделением

Мизерницкий Юрий Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, Обособленное структурное подразделение Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел хронических воспалительных и аллергических болезней легких, заведующий отделом

Кондюрина Елена Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, кафедра педиатрии, заведующая кафедрой; проректор по постдипломному образованию

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук, профессором, Заплатниковым Андреем Леонидовичем, заведующим кафедрой неонатологии имени профессора В.В. Гаврюшова и

доктором медицинских наук, профессором Ненашевой Натальей Михайловной, заведующим кафедрой аллергологии и иммунологии указала, что диссертация Денисовой Аниты Робертовны на тему «Инновационная модель информационно-аналитической системы для диагностики и персонализированного наблюдения детей с аллергическими заболеваниями», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная проблема - повышение эффективности диагностики и контроля аллергических заболеваний у детей за счет усовершенствования алгоритмов верификации диагноза, мониторинга контроля и персонифицированного наблюдения педиатрических пациентов с аллергическими заболеваниями, создания модели автоматической маршрутизации и использования технических возможностей медицинских информационных систем, что имеет важное значение для педиатрии и иммунологии.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа 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), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692Р (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Денисова Анита Робертовна, заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.2.7. Иммунология.

Соискатель имеет 45 опубликованных работ из них 18 по теме диссертации, общим объемом 6,0 печатных листа (авторский вклад

определяющий), в том числе: 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 11 статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 3 иные публикации; 1 публикация в сборнике материалов международных научных конференций; 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Денисова А.Р.** Возможности оптимизации диагностики и совершенствования маршрутизации детей и подростков с крапивницей с использованием современных информационно-аналитических систем. **Денисова А.Р., Геппе Н.А. // Вопросы практической педиатрии.** 2023. Т. 18. № 6. С. 144-151. [Scopus]

2. **Денисова А.Р.** Анализ патогенности новой миссенс-мутации в гене *tuof*, выявленной у пациентки с наследственным ангиоотекотом с нормальным уровнем с1-ингибитора. Печникова Н.А., Останкова Ю.В., Сайтгалина М.А., Бебяков А.М., **Денисова А.Р., Тотолян А.А. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** 2023. Т. 102. № 2. С. 139-146. [Scopus]

3. **Денисова А.Р.** 17. Оценка спектра сенсibilизации детей с бронхиальной астмой в москве и московской области. Колосова Н.Г., **Денисова А.Р., Денисова В.Д. // Медицинский совет.** 2024. Т. 18. № 20. С. 100-105. [Scopus]

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, главного внештатного детского специалиста аллерголога-иммунолога Департамента здравоохранения города Москвы; заведующего отделом аллергологии и клинической иммунологии Обособленного структурного подразделения Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего

образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Пампуры Александра Николаевича; доктора медицинских наук, директора Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области – Одинаевой Нисо Джумаевны; доктора медицинских наук, профессора РАН, заместителя руководителя по науке Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» – Вишневой Елены Александровны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации выбрана в качестве ведущей организации в связи с тем, что она известна своими достижениями в области педиатрии и иммунологии, и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами двух из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, которые соответствуют профилю представленной диссертации.

В связи с тем, что диссертация выполнена по двум специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.2.7. Иммунология, в состав диссертационного совета с правом решающего голоса введены четыре доктора наук по специальности

3.2.7. Иммунология: доктор медицинских наук, профессор Афанасьев Станислав Степанович; доктор медицинских наук, профессор Калюжин Олег Витальевич; доктор медицинских наук Свитич Оксана Анатольевна, которые являются членами диссертационного совета ДСУ 208.001.34, созданного при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (Приказ ректора № 0194/Р от 21.02.2024г.) и доктор медицинских наук, доцент Татаурщикова Татьяна Станиславовна – член диссертационного совета 0300.029 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (Приказ Минобрнауки № 105/нк от 11.04.2012).

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Изучена и проанализирована клиническая характеристика детей различного возраста с бронхиальной астмой, в том числе с мультиморбидным фенотипом, наблюдающихся в амбулаторно-поликлинических условиях, проведено сравнение особенностей ведения статистической отчетности с применением стандартных учетных форм и функционала современных медицинских информационных систем, выявлены ключевые причины поздней диагностики и оценена эффективность методов молекулярно-генетического обследования и применения биоинформатического анализа.

Проанализирован потенциал возможностей медицинских информационных систем в качестве инструмента диагностики и дальнейшего динамического наблюдения детей с аллергическими заболеваниями. **Выявлено и показано,** что имеющаяся на данном этапе маршрутизация пациентов с аллергическими заболеваниями требует разработки инструментов

и алгоритмов верификации диагноза и обеспечения своевременного мониторинга уровня контроля болезни у таких пациентов.

Разработаны блок-схемы, оптимизирован, проверен и апробирован на контрольной группе детей алгоритм ранней диагностики и динамического наблюдения/мониторинга контроля аллергических заболеваний с использованием современных возможностей медицинских информационных систем.

Теоретическая значимость проведенного исследования определяется актуальностью проблемы ранней диагностики и персонализированного наблюдения детей с аллергическими заболеваниями, Большое значение имеет анализ данных клинико-anamnestических особенностей детей с бронхиальной астмой разных возрастов, в том числе и сочетания с другими аллергическими заболеваниями, существующих подходов к ведению детей с аллергопатологией и механизмов взаимодействия педиатров с врачами-специалистами разных уровней. Актуальна оценка технических возможностей и доступных цифровых инструментов медицинских информационных систем. Для диагностики наследственного ангиоотека с нормальным уровнем C1-ингибитора представляет несомненный научный интерес оценка эффективности полногеномного секвенирования с применением биоинформатического анализа *in silico*.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования.

На основе проведенного исследования, основанного на репрезентативной выборке пациентов и углубленного анализа эпидемиологических, клинико-лабораторных, генетических данных детей с аллергическими заболеваниями автором **изложены:** основные особенности заболеваемости (по обращаемости) аллергических патологий у детей (из различным форм статистического учета); проблемы своевременной диагностики бронхиальной астмы, связанные, в том числе и с мультиморбидным фенотипом; подходы к дифференциальной диагностике

ангиоотеков в педиатрии; особенности процессов взаимодействия педиатров и специалистов в условиях поликлиники и особенности маршрутизации на современном этапе; алгоритмы усовершенствования диагностики и мониторинга контроля аллергических заболеваний в педиатрии.

В работе **раскрыто** значение пациент-ориентированного подхода при оказании медицинской помощи детям с аллергическими заболеваниями при интеграции современных возможностей медицинских информационных систем и новой модели взаимодействия врачей всех уровней в ежедневную клиническую практику.

Изучены причины поздней диагностики и проанализирована клиническая характеристика детей с бронхиальной астмой в разных возрастных периодах, в том числе в сочетании с другими аллергическими заболеваниями, наблюдающихся в амбулаторно-поликлинических условиях.

Изучены этапы дифференциальной диагностики рецидивирующих ангиоотеков у детей в амбулаторном звене, с результатами применения полногеномного секвенирования при диагностическом поиске у детей с наследственным ангиоотеком с нормальным уровнем C1-ингибитора.

Изучены новые мутации в гене *HS3ST6*, гене *MYOF* и в гене *F12*, проведен прогностический анализ *in silico* их характера и клинической значимости для развития наследственного ангиоотека.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики.

Практическая ценность состоит в том, что на результатах диссертационной работы автора разработаны мероприятия, направленные на совершенствование диагностики и динамического наблюдения детей с аллергическими заболеваниями. Создан алгоритм и разработана модель бесшовной маршрутизации с применением системы помощи принятия врачебных решений и интеллектуальной обработки клинических данных с учетом имеющихся возможностей и потенциала медицинских информационных систем.

Создана и зарегистрирована база данных: «Создание алгоритмов процесса верификации (постановки-подтверждения) окончательных диагнозов в области аллергических заболеваний и процесса бесшовной электронной маршрутизации пациентов с подобными диагнозами в ЕМИАС».

Интеграция разработанных методов анализа данных и алгоритмов в системе интеллектуальной обработки клинических данных в практику врачей разных уровней обеспечит своевременность, качество и, в то же время, позволит осуществлять аудит и контроль оказания медицинской помощи детям разного возраста, что особенно значимо для отечественного здравоохранения.

Установлена целесообразность создания единого регистра по аллергическим заболеваниям у детей (с внесением сведений о степени тяжести, уровне контроля заболевания и контроля терапии) в качестве инструмента мониторинга течения заболевания, учитывая динамичность ежедневно обновляемых актуальных данных реестров наблюдения педиатров и аллергологов в медицинских информационных системах.

Основные научные положения выводы и рекомендации диссертации внедрены в лечебный процесс пульмонологического отделения Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), акт № 564 от 20.01.2025 г., а также в учебный процесс кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Педиатрия» по направлению подготовки 31.05.01 «Лечебное дело», акт № 569 от 20.01.2025 г.

Оценка достоверности результатов исследования.

Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результатах ретроспективных и проспективных исследований за 2020-2024 годы: репрезентативная выборка пациентов (98 499 ребенка, углубленная выборка - 60 851 ребенок). Изучена электронная медицинская документация

пациентов с аллергическими заболеваниями, включенных в реестры наблюдения аллерголога и педиатра (1888 детей). Проведен ретроспективный анализ по клинико-лабораторным и анамнестическим данным электронных медицинских карт 397 детей с бронхиальной астмой, диагноз которым был впервые выставлен в 2022 году. Для изучения мультиморбидного фенотипа (сочетание бронхиальной астмы с другими аллергическими заболеваниями в разных возрастных периодах) проанализированы электронные медицинские карты 970 детей с бронхиальной астмой. В процессе дифференциальной диагностики рецидивирующих ангиоотечков у 23 пациентов проведено углубленное генетическое исследование с применением биоинформатического анализа *in silico* для изучения новых мутаций в генах *HS3ST6*, гене *MYOF* и в гене *F12*. На рабочей группе 123 детей дошкольного и раннего школьного возраста, наблюдавшихся у педиатров по поводу эпизодов бронхиальной обструкции проведена апробация блок-схемы и модели постановки предварительного диагноза бронхиальная астма. На рабочей группе из 15 детей с тяжелым течением атопического дерматита в сочетании с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой апробирована модель эффективности блок-схем и бесшовной маршрутизации детей к специалистам третьего уровня.

Результаты исследования научно обоснованы. Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне. Достоверность результатов исследования доказывается представленным материалом.

Использовано сравнение данных, полученных автором в ходе диссертационной работы с данными, полученными ранее в исследованиях отечественных и зарубежных авторов, посвященных изучению аллергических заболеваний у детей.

Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, представительные выборочные совокупности с обоснованием подбора объектов наблюдения и методов исследования.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном активном участии автора на всех этапах ее выполнения: анализ отечественной и международной литературы по теме диссертационного исследования и подготовка обзора литературы, постановка цели и формулирование задач исследования, построение программы исследования и выявление методов, позволяющих точно решить поставленные задачи.

Автором лично осуществлен анализ своевременности постановки диагноза и заболеваемости по обращаемости у детей с бронхиальной астмой в условиях амбулаторно-поликлинических центров за 2020-2022 годы 1111 ребенок (выборка пациентов 98 499 ребенка. Лично проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных и анамнестических данных электронных медицинских карт 397 детей с бронхиальной астмой, диагноз которым был впервые выставлен в 2022 году. Автором установлено что амбулаторно-поликлинических условиях время от момента появления первых симптомов до установки окончательного диагноза бронхиальная астма составляет $5,2 \pm 1,7$ года. Для изучения мультиморбидного фенотипа (сочетание бронхиальной астмы с другими аллергическими заболеваниями в разных возрастных периодах) автором лично проанализированы электронные медицинские карты 970 детей с бронхиальной астмой. Установлено, что причиной поздней постановки диагноза может являться мультиморбидный фенотип. Автором изучена электронная медицинская документация пациентов с аллергическими заболеваниями, включенных в реестры наблюдения аллерголога и педиатра - 1888 детей (углубленная выборка - 60 851 ребенок). Изучено распределение аллергических болезней по возрастам от общего числа выставленных диагнозов. Выявлено, что наибольшее количество пациентов отмечается для: аллергического ринита в 10-14 лет; атопического дерматита в 5-9 лет; бронхиальной астмы в 10-14 лет; крапивницы в 5-9 лет и в 10-14 лет; пищевой аллергии в 5-9 лет.

В процессе дифференциальной диагностики рецидивирующих ангиоотечков у 23 пациентов подобранных автором по критериям включения

(клинические проявления рецидивирующих ангиоотечков, отсутствие снижения уровня и функции C1 ингибитора и отсутствие мутаций в гене *SERPING1*) на базе ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» проведено углубленное генетическое исследование с применением биоинформатического анализа *in silico* для изучения новых мутаций в генах *HS3ST6*, гене *MYOF* и в гене *F12*. Выявлена, ранее не описанная в мире, миссенс-мутация NC_000010.10:g.95093020C>T в 42 экзоне гена *MYOF*. Новая миссенс-мутация в гене *MYOF* даже в гетерозиготном состоянии была определена как патогенетически значимая.

Автором лично проанализирован потенциал возможностей современных медицинских информационных систем в качестве инструмента диагностики и дальнейшего динамического наблюдения с мониторингом контроля у детей с аллергическими заболеваниями. Разработаны и научно обоснованы оптимальные алгоритмы диагностики и динамического наблюдения (с оценкой контроля заболевания) у пациентов с аллергическими патологиями (бронхиальной астмой, атопическим дерматитом и хронической крапивницей) с применением методов автоматизированной обработки клинических данных и системы интеллектуальной помощи принятия врачебных решений с учетом возможностей и функционала медицинских информационных систем.

На рабочей группе 123 детей дошкольного и раннего школьного возраста, наблюдавшихся у педиатров по поводу эпизодов бронхиальной обструкции автором проведена апробация, и доказана эффективность блок-схем и модели постановки предварительного диагноза бронхиальная астма. На рабочей группе из 15 детей с тяжелым течением атопического дерматита в сочетании с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой автором апробирована и доказана эффективность моделей блок-схем и бесшовной маршрутизации детей к специалистам третьего уровня.

Автором самостоятельно проведена статистическая обработка полученных данных, осуществлена интерпретация результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации. Результаты были опубликованы в научных публикациях и докладах на конференциях и внедрены в клиническую практику.

Компьютерная база данных по диссертационной работе Денисовой Аниты Робертовны на тему «Инновационная модель информационно-аналитической системы для диагностики и персонализированного наблюдения детей с аллергическими заболеваниями» оформлена в соответствии с фактическими данными. Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием предложенного алгоритма ранней диагностики и мониторинга контроля аллергических заболеваний у детей.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 15 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) утвержденного приказом ректора №0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к докторским диссертациям.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель Денисова Анита Робертовна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании 16 июня 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение важной научной проблемы – повышения эффективности

и контроля аллергических заболеваний у детей за счет совершенствования алгоритмов верификации диагноза, мониторинга контроля и персонифицированного наблюдения педиатрических пациентов с аллергическими заболеваниями, создания модели автоматической бесшовной маршрутизации с использованием технических возможностей медицинских информационных систем. На основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии педиатрии и иммунологии.

Присудить Денисовой Аните Робертовне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет, в количестве 19 человек, присутствовавших на заседании, из них 9 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации (5 докторов наук по специальности 3.1.21. Педиатрия и 4 доктора наук по специальности 3.2.7. Иммунология), из 24 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 4 человека, проголосовали: за присуждение ученой степени – 19, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета
д.м.н., профессор

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н., доцент

«18» июня 2025 года



Олисова Ольга Юрьевна

Чебышева Светлана Николаевна