

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделением аллергологии и диетотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи, Ревякиной Веры Афанасьевны, на диссертационную работу Денисовой А.Р. 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, 3.2.7. Иммунология, представленную в диссертационный совет ДСУ 208.001.17 при Федеральном государственной автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Актуальность диссертационной темы

В рамках Национального проекта «Создание единого цифрового контура здравоохранения на основе ЕГИЗС» в Москве создан программный продукт – Единая медицинская информационно-аналитическая система, (ЕМИАС), которая внедрена во все амбулаторно-поликлинические учреждения города, детские и взрослые поликлиники, родильные дома, городские больницы, станции скорой медицинской помощи и другие медицинские организации. В ЕМИАС была добавлена система поддержки принятия врачебных решений (СППВР) – электронный ресурс, предназначенный для помощи врачу. Однако в настоящее время в педиатрии и детской аллергологии данные системы используются крайне редко. Внедрение ЕМИАС для учета заболеваемости и персонализированного наблюдения за детьми с аллергическими заболеваниями является одним из современных цифровых инструментов в отечественном здравоохранении.

Практически отсутствует анализ причин поздней диагностики и клинической характеристики бронхиальной астмы, особенно в сочетании ее с другими аллергическими заболеваниями у детей, наблюдающихся педиатрами и аллергологами в амбулаторно-поликлинических центрах.

Недостаточно данных об использовании современных методов

генетического полногеномного секвенирования и биоинформатического анализа *in silico* у детей с наследственным ангиоотекм (НАО) с нормальным уровнем С1-ингибитора, необходимых для определения патогенетической значимости обнаруженных мутаций.

В этой связи поиск и реализация цифровых инструментов в рамках функционального потенциала медицинских информационных систем для осуществления диагностики и динамического наблюдения (в том числе оценки контроля заболевания) больных аллергическими болезнями (бронхиальной астмой, атопическим дерматитом и хронической крапивницей) является актуальной проблемой и перспективным научным направлением. Разработанная модель бесшовной маршрутизации с применением интеллектуальной помощи принятия врачебных решений определяет практическую ценность диссертационной работы Денисовой А.Р.

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

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций определяется достаточным материалом, репрезентативной выборкой, проведенным статистическим анализом с применением современных методов статистической обработки информации. Выводы логично вытекают из содержания диссертации, отражают поставленные задачи, научно аргументированы и имеют практическую значимость.

Достоверность и новизна исследований и полученных результатов

Достоверность результатов исследования обеспечена обоснованностью теоретических позиций, подтверждается представленными в работе материалами, а именно большой репрезентативной выборкой пациентов, достаточным объемом наблюдений, использованием современных методов диагностики, в том числе и полногеномного секвенирования с применением биоинформационного анализа.

Автором изучена заболеваемость бронхиальной астмой у детей разных возрастных групп по данным обращаемости, а также своевременность постановки диагноза. Проведен детальный анализ сочетания бронхиальной астмы с другими аллергическими заболеваниями у детей.

Описаны и проанализированы этапы дифференциальной диагностики рецидивирующих ангиоотечков у детей, проводимой педиатрами и аллергологами. Представлены и проиллюстрированы результаты применения полногеномного секвенирования для диагностики наследственного ангиоотека с нормальным уровнем С1-ингибитора. Выявлены новые мутации

в генах *HS3ST6*, *MYOF* и *F12*, а также проеден прогностический анализ *in silico* их характера и клинической значимости для развития наследственного ангиоотека.

Автором выявлены низкие цифры подтвержденных диагнозов аллергических заболеваний у детей всех возрастов вне зависимости от методики сбора и обработки первичной информации.

На основе анализа существующей в настоящее время маршрутизации пациентов с аллергическими заболеваниями автором установлена необходимость разработки инструментов и алгоритмов для верификации диагнозов и обеспечения своевременного мониторинга уровня контроля заболевания

На контрольной группе детей с рецидивирующими проявлениями бронхообструкции протестирован алгоритм ранней диагностики аллергических заболеваний с использованием современных информационно-аналитических систем, доказана его эффективность.

На контрольной группе детей с тяжелым течением атопического дерматита в сочетании с бронхиальной астмой протестированы блок-схемы для оценки контроля заболеваний, доказана их эффективность.

Разработанная автором модель бесшовной маршрутизации структурирует и обеспечивает взаимодействия педиатров и специалистов, позволяет сократить сроки от первых проявлений заболевания до постановки диагноза и назначения необходимой терапии в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями и программными документами по нозологии, сокращает время до достижения контроля над заболеванием.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты исследования, полученные в рамках диссертационной работы, актуальны для педиатрии и иммунологии и представляют собой научный интерес. Практическая значимость не вызывает сомнений, так как работа направлена на совершенствование методов ранней диагностики и динамического контроля аллергических заболеваний у детей.

Основные результаты диссертации А.Р. Денисовой внедрены в практику Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). В работе показана возможность применения разработанного алгоритма и модели «бесшовной» маршрутизации пациентов с использованием системы поддержки принятия врачебных решений и интеллектуальной обработки клинических данных,

учитывающих возможности современных медицинских информационных систем.

Разработанный алгоритм диагностики и динамического наблюдения за детьми с аллергическими заболеваниями интегрирован в учебную программу по специальности «Лечебное дело» ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации паспорту специальностей

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, пункту 3, посвященному оптимизации научно-исследовательских и практических подходов к диагностике, профилактике, лечению, абилитации, реабилитации и сопровождению детей с хроническими рецидивирующими заболеваниями, острой патологией, а также подвергшихся воздействию внешних факторов, включая экологические и социальные. Также положения включают разработку моделей и параметров оценки ведения пациентов и аудита качества медицинских вмешательств. Кроме того, диссертация соответствует пункту 7, касающемуся разработки методов и систем мониторинга, анализа и цифровизации процессов прогнозирования и моделирования состояния здоровья детей с использованием искусственного интеллекта и нейросетей.

Работа соответствует паспорту научной специальности 3.2.7. Иммунология, пунктам 5, связанному с изучением патогенеза иммуноопосредованных заболеваний (аллергии, иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других патологий, и 6, посвященному разработке и совершенствованию методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Результаты выполненного исследования полностью отражены в 18 научных работах, включая 2 статьи в журналах из Перечня рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечня ВАК Минобрнауки России, 11 статей в изданиях, индексируемых в международной базе Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer, 3 иные публикации, 1 свидетельство о регистрации базы данных и 1 публикация в сборниках материалов международных научных конференций.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 278 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и

методов исследований, 4 глав результатов собственных исследований и их обсуждения (представлены 4 клинических случая), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 48 рисунками. Список литературы состоит из 320 источников, в том числе 224 на иностранных языках.

По объему, изложению и построению материала диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, представлены положения выносимые на защиту, научная новизна, практическая значимость исследования и личный вклад автора.

В обзоре литературы проанализированы и отражены данные отечественных и зарубежных источников по особенностям течения, алгоритмам и этапам диагностики, эпидемиологии аллергических заболеваний у детей. Отражены особенности дифференциальной диагностики гистаминовых и брадикининовых ангиоотечек в педиатрии. Подробно описаны различные молекулярно-генетические методы диагностики наследственного ангиоотека. Приведены данные полногеномного секвенирования с применением биоинформатического анализа *in silico* для определения патогенетической значимости обнаруженных мутаций для реализации данного заболевания. Обзор литературы дает возможность оценить современное состояние проблемы, поставленной в диссертационной работе. Из обзора литературы видна научная целесообразность исследования автора. Глава написана хорошим научным языком, читается с интересом.

Глава «Материалы и методы» включает описание исследуемых групп пациентов и примененных методов исследования: эпидемиологических, клинических и генетических. Аналитический метод использовался на всех этапах исследования. В исследовании были использованы современные статистические методы. Проверка гипотез была двусторонней, статистически значимыми считали связи при $p < 0,05$. При генетических исследованиях для пробоподготовки использовали методику селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям генов человека. Анализ *in silico*: для анализа консервативности исследуемых позиций в генах *MYOF*, мутаций гена *HS3ST6*, гена *F12* использовали протокол PANTHER-PSEP [<http://www.pantherdb.org/tools/csnpscore.do>], позволяющий на базе оценки сохранности/стабильности анализируемой позиции в млн. лет прогнозировать патогенетическую значимость выявленных мутаций. Данные полученные в ходе исследования были сохранены и запатентованы в виде базы данных.

Главы, посвященные собственным исследованиям, содержат интересный материал и грамотный его анализ.

Диссертационная работа основана на эпидемиологических, клинических, генетических данных пациентов, прикрепленных к четырем амбулаторно-поликлиническим центрам г. Москвы с 2020 и по 2023 годы. Проводилось экспериментальное подтверждение разработанных алгоритмов, моделей и систем.

В соответствии с поставленными задачами исследование было проведено в несколько этапов. На первом этапе исследования был проведен анализ своевременности постановки диагноза БА у детей в условиях амбулаторно-поликлинических центров. Среди 98 499 ребенка, прикрепленных к АПЦ, количество детей с верифицированным диагнозом «бронхиальная астма» составило 1111 (1,1%). Далее был проведен углубленный ретроспективный анализ электронных медицинских карт 397 детей, диагноз бронхиальная астма которым был впервые выставлен в 2022 году, который показал, что у детей с проявлениями бронхообструкции, отягощенной наследственностью по аллергическим заболеваниям, наличием сенсibilизации к различным аллергенам, период от момента первых симптомов до установки окончательного диагноза бронхиальная астма может быть длительным и составлять $5,2 \pm 1,7$ года.

Дополнительным фактором, создающим трудности достоверной оценки распространенности аллергических заболеваний в общей популяции детей, играет мультиморбидность — наличие у одного пациента одновременно нескольких диагнозов (бронхиальной астмы, аллергического ринита, аллергического конъюнктивита, атопического дерматита). Фиксация всех диагнозов в данном случае осуществляется не всегда и пациент «находится» на диспансерном наблюдении/статистически «учитывается» лишь по одному из диагнозов. В качестве выявления вероятной причины гиподиагностики БА и некорректного учета АЗ, в соответствии с дизайном работы, было проведено ретроспективное одномоментное исследование. Произведен анализ электронных медицинских карт 970 детей в возрасте с 0 до 18 лет с верифицированным диагнозом БА и изучено сочетание БА с другими АЗ в разных возрастных периодах у детей.

Полученные результаты анализа сочетания аллергических заболеваний в разные возрастные периоды у пациентов с бронхиальной астмой являются иллюстрацией вероятной причины гипо и/или отсроченной диагностики, некорректного отражения аллергических заболеваний в статистических формах учета и недостаточного понимания взаимосвязи коморбидных заболеваний и роли каждого заболевания в аллергическом процессе.

На следующем этапе работы были исследованы образцы цельной крови, полученные от 23 пациентов с симптомами НАО без снижения уровней и функции C1-INH с отсутствием изменений в гене *SERPING1* для изучения мутаций в генах, ответственных за НАО с нормальным уровнем C1 ингибитора и их потенциальной патогенности. Среди представленных

образцов один был получен от девочки, у которой впервые при анализе результатов полноэкзомного секвенирования была выявлена ранее не описанная в мире миссенс-мутация NC_000010.10:g.95093020C>T в 42 экзоне гена *MYOF* (изоформа A). Обнаруженная новая миссенс-мутация может рассматриваться как патогенная у лиц с клиническими симптомами НАО. Анализ образцов, полученных от двух не родственных пациентов у девочки 13 лет и мальчика 2-х лет: и в том, и в другом образце выявлена миссенс-мутация в 7 экзоне гена *F12* в гомозиготном состоянии NC_000005.9:g.176831826 C > G (rs17876030), приводящая к аминокислотной замене аланина на пролин в 207 позиции препропротеина фактора свертывания крови XII. Консолидированное представление патогенности мутации, полученное с помощью различных платформ, таких как PhD-SNP, PolyPhen-2, PROVEAN, Mutpred2, SNAP2, MutationTaster и I-Mutant Disease, отображает спектр: в то время как некоторые инструменты указывают на ее доброкачественную природу, другие, такие как I-Mutant Disease (IR 6) и HOPE (оценка $1,14 \cdot 10^{-6}$), указывают на ее потенциальную патогенность. Эти нетрадиционные прогнозы указывают на сложность интерпретации генетических мутаций и подчеркивают необходимость многогранного подхода для истинного понимания их последствий. В пяти случаях, у одной девочки и четырех мальчиков, были выявлены мутации в гене HS3ST6. Показаны четыре мутации, приводящие к аминокислотным заменам, при этом у двух пациентов выявляли по две мутации.

По результатам анализа с использованием всех четырех веб-ресурсов только одна миссенс-мутация NC_000016.9:g.1962024G>A была определена как патогенетически значимая. Впервые в мире описана миссенс-мутация

NP_ NC_000016.9:g.1962024G>A (p.P199L), которая способна вызывать клинические симптомы НАО у пациентов даже в случае гетерозиготного носительства, и может оцениваться как патогенетически значимая.

На следующем этапе был проведен ретроспективный одномоментный анализ электронной медицинской документации из медицинской информационной системы детей, прикрепленных к двум амбулаторно-поликлиническим центрам г. Москвы (выборка 60 851 ребенка); подробно изучена электронная медицинская документация пациентов с аллергическими заболеваниями, включенных в реестры наблюдения аллерголога и педиатра (1 888 пациентов) и их сравнение с агрегированными сведениями статистической (годовой) отчетности по ФСН №12 тех же учреждений. Несмотря на установленное в исследовании расхождение результатов, выявлена низкая частота верифицированных диагнозов аллергических заболеваний у детей вне зависимости от источников. Это подтвердило необходимость совершенствования инструментов своевременной диагностики аллергических заболеваний у детей в реальной клинической практике педиатра и аллерголога. На следующем этапе данной

работы проанализирован процесс взаимодействия врачей амбулаторно-поликлинического звена и узких специалистов на первичном приеме. Проведенное исследование выявило, что в настоящее время процесс работы врача-педиатра при осуществлении приема пациента с предполагаемым диагнозом аллергического заболевания включает два разрозненных этапа: процесс создания электронного протокола приема (жалобы, сбор анамнеза, осмотр, оценка лабораторных и инструментальных исследований, назначение или коррекция терапии) и формирование электронного направления, на которое затрачивается до 1/3 общего регламентного времени приема. Кроме того, выявлено, что решение о выдаче направления к профильному специалисту педиатр принимает самостоятельно и технически может закрыть электронный протокол приема вне зависимости от выданного или не выданного направления. Объединение процесса формирования протокола приема с одновременным автоматическим созданием направления (без возможности завершить прием при отсутствии подтверждения о выданном направлении) оптимизирует взаимодействие педиатра с аллергологами, повысит его эффективность.

На следующем этапе исследования были рассмотрены функциональные возможности медицинской электронной системы, разработан и апробирован на контрольной группе детей с тяжелым течением атопического дерматита в сочетании с тяжелым, неконтролируемым течением бронхиальной астмы для маршрутизации детей с подтвержденным диагнозом АЗ, для оценки контроля заболевания и дальнейшей коррекции терапии (при необходимости) педиатрами, аллергологами и пульмонологами. Данный алгоритм позволит сократить период с момента постановки диагноза АЗ у пациента до момента установления и сохранения контроля.

Таким образом, разработанный автором алгоритм, с использованием системы интеллектуальной помощи принятия врачебных решений в медицинской информационной системе, для постановки диагноза и мониторинга контроля заболевания, с автоматической маршрутизацией пациента на разные уровни здравоохранения экономит время врача, структурирует и взаимоувязывает процессы осмотра пациента, создания протокола приема и маршрутизации пациента.

В обсуждении и заключении автор приводит сравнение полученных результатов с имеющимися данными отечественной и зарубежной литературы, дает краткое научное обобщение результатов диссертационной работы.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам, научно обоснованы и логично вытекают из содержания работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат написан в соответствии с требованиями к его оформлению, содержание полностью отражает основные положения и выводы диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

К достоинствам проведенного исследования можно отнести его новизну и научно-практическую значимость. Работа написана грамотным научным языком, хорошо структурирована и иллюстрирована. В диссертационной работе использованы современные методы статистической обработки данных. Выводы в целом отражают цели и задачи. Четко сформулированы практические рекомендации.

В процессе ознакомления с диссертационной работой возникло несколько вопросов.

1. Какие затруднения испытывают врачи амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения при использовании системы ИМИАС?

2. Какие недостатки имеются в системе ИМИАС и какие пути их устранения?

2. Каковы причины поздней диагностики бронхиальной астмы у детей и что необходимо сделать для улучшения ситуации?

3. Как будут внедряться разработанные алгоритмы и блок-схемы для диагностики и контроля за терапией больных аллергическими заболеваниями в работу амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Денисовой Аниты Робертовны на тему «Инновационная модель информационно-аналитической системы для диагностики и персонализированного наблюдения детей с аллергическими заболеваниями», на соискание ученой степени доктора медицинских наук, и выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Геппе Натальи Анатольевны, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии педиатрии и иммунологии.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа 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 г. (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24 мая 2024 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Денисова Анита Робертовна заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.21. Педиатрия. 3.2.7. Иммунология.

Официальный оппонент

Заведующий отделением аллергологии и диетотерапии

Федерального государственного бюджетного

учреждения науки Федерального

исследовательского центра питания,

биотехнологии и безопасности пищи,

доктор медицинских наук (3.1.21-Педиатрия,

3.2.7-Иммунология), профессор



Вера Афанасьевна Ревякина

Подпись д.м.н., профессора В.А. Ревякиной заверяю.

Ученый секретарь

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»,

доктор медицинских наук, профессор



Анна Юрьевна Тармаева

«16» мая 2025 г.



Почтовый адрес: 109240, г. Москва,

Устьинский проезд, дом 2/14,

Тел.: +7 (495) 698-53-60, E-mail: mailbox@ion.ru