

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Кондюриной Елены Геннадьевны 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**

Трендом современного этапа совершенствования оказания медицинской помощи является развития информационных технологий здравоохранения (единый цифровой контур, Единая медицинская информационно-аналитическая система города Москвы (ЕМИАС), телемедицина и платформы для коммуникации врачей и пациентов, системы поддержки принятия врачебных решений, внедрение искусственного интеллекта, системы управления медицинскими учреждениями и др.). Информационные технологии позволяют освободить врача от решения рутинных задач, экономить время на заполнение медицинской документации и реализовать пациентоцентрический подход, переходя от работы с популяционной нормой здоровья к индивидуальной. Это позволяет большее внимание уделять пациентам, отслеживать эффективность профилактических и реабилитационных мероприятий, реализовывать принципы персонифицированной медицины, формировать здоровый образ жизни. Но внедрение этих инструментов должно реализовываться на основе современных диагностических и реабилитационных технологий для каждой нозологической формы, что требует создания, активного развития и адаптации новых цифровых

инструментов к конкретной области здравоохранения. В педиатрии аллергические заболевания остаются самой распространенной хронической патологией, их старт с первого года жизни, реализация атопического марша существенно ухудшают качество жизни не только пациентов, но и всей семьи в целом. Поэтому, несмотря на национальные и международные руководства, клинические рекомендации, детально прописанные программы базисной терапии, вторичной профилактики сохраняются во всем мире рост распространенности патологии, проблемы своевременной диагностики, мониторинга течения заболеваний.

В диссертационной работе исследуется и еще одна слабо изученная патология в педиатрической аллергологии – наследственный ангионевротический отек (НАО), постановка диагноза которого вызывает большие вопросы. Генетическая природа этого заболевания при нормальном уровне С1 ингибитора и отсутствии мутаций в SERPING гене 11 хромосомы не описана, полногеномное секвенирование с последующим биоинформатическим анализом *in silico* не проводилось, что не давало возможности выявить мутации при этом варианте течения патологии, определить группу риска и тактику ведения пациентов.

С другой стороны, в настоящее время внедрение в практику педиатрии медицинских информационных систем (МИС) не используется в полной мере для маршрутизации пациентов в период постановки диагноза, оценки полноты выполнения рекомендаций, динамики течения аллергических заболеваний, в том числе сравнения результатов с формой федерального статистического наблюдения № 12 (ФСН № 12), что дает заниженные показатели эпидемиологии аллергических заболеваний, не позволяет рационально расходовать ресурсы здравоохранения. Это требует разработки алгоритмов действий врачей на всех уровнях оказания помощи на основе возможностей медицинских информационных технологий, что легло в основу проведения настоящего исследования.

## **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Обоснованность научных положений диссертации Денисовой А.Р. определяется корректно сформулированными целью и задачами проведенного исследования, большим объемом тщательно проанализированного материала, использованием современных методов исследования, в том числе полноэкзомного секвенирования с компьютерным моделированием и последующим биоинформатическим анализом. Научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации диссертационной работы логично отражают полученные результаты и решение поставленных в исследовании задач, имеют большое научное и практическое значение.

## **Достоверность и новизна исследований и полученных результатов**

Достоверность результатов исследования доказана репрезентативной релевантной для округа выборкой пациентов, прикрепленных к амбулаторно-поликлиническому центру, экспериментальным подтверждением разработанных алгоритмов, моделей и систем, методами интеллектуального анализа текстов на основе обезличенной выкопировки и обработки данных из медицинской документации, генетическими исследованиями с применением полноэкзомного секвенирования и биоинформатического анализа *in silico*. Статистический анализ был выполнен с использованием модулей `matplotlib` (визуализация данных), `pandas` и `numpy` (для обработки массивов данных) `scipy` (все статистические критерии), `statsmodels` (поправка на множественные сравнения) в Python, версия 3.8, что свидетельствует о хорошем современном уровне обработки информации.

Автором на основе анализа большого клинического материала (по обращаемости в связи с аллергическими заболеваниями) показано, что, несмотря на внедрение новых клинических рекомендаций, многочисленные национальные и международные руководства, в настоящее время не решена проблема своевременной постановки диагнозов аллергических заболеваний у детей всех возрастных групп, особенно при реализации атопического марша

(коморбидности), что отражается в ФСН № 12, снижает эпидемиологические показатели, не позволяет рационально использовать ресурсы здравоохранения (повторные обращения за медицинской помощью, позднее назначение базисной терапии, прогрессирование патологии, нерациональный подход к возможностям МИС).

Впервые проведено полногеномное секвенирование при диагностическом поиске у детей с НАО с нормальным уровнем С1 ингибитора. Впервые Денисовой А.Р. на основе компьютерного моделирования с последующим биоинформатическим анализом описаны при НАО новые мутации в генах *HS3ST6*, гене *MYOF* и в гене *F12*, что позволило провести прогностический анализ *in silico* их клинической значимости и особенностей течения патологии.

Впервые разработан для внедрения в ЕМИАС алгоритм верификации предварительного диагноза бронхиальной астмы с использованием механизмов системы интеллектуальной помощи принятия врачебных решений (ИППР) для направления пациента на следующий уровень системы здравоохранения, апробация которого показала, что оптимизация модели взаимодействия педиатров со специалистами второго уровня позволяет своевременно диагностировать бронхиальную астму у детей с использованием системы ИППВР в ЕМИАС в части постановки предварительного диагноза с автоматической маршрутизацией пациента с первого на второй уровень системы здравоохранения, экономя время врача, сопрягая процесс верификации диагноза и маршрутизации пациента, сокращая риски гипо- и гипердиагностики. Важным является и оптимизация мониторинга контроля бронхиальной астмы с необходимостью коррекции терапии на основе современных информационных технологий (взаимодействие 2 и 3-его уровня), что снижает риски несвоевременной коррекции терапии, госпитализация в стационар с обострением, модификации течения заболевания. Аналогичная схема предложена для интеграции в ЕМИАС ведения пациентов с атопическим дерматитом и крапивницей, в том числе для достижения контроля хронической крапивницы, что соответствует трендам

развития современной педиатрии, технологически упрощая как процесс принятия врачебных решений, так и мониторинг аллергических заболеваний.

Разработка «бесшовной» электронной маршрутизации пациентов в МИС на основе апробированных алгоритмов поддержки принятия врачебного решения позволяет избавить врачей от длительного заполнения документации на всех этапах оказания помощи, обеспечивает своевременность постановки диагноза и назначения терапии.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Представленная работа является оригинальным исследованием, имеющим существенное значение для науки и практики, направленным на совершенствование ранней диагностики и динамического мониторинга контроля аллергических заболеваний у детей на основе современных информационных технологий с использованием созданных инструментов поддержки принятия врачебных решений и интегрированных в ЕМИАС алгоритмов. Выявленная в процессе исследования длительно сохраняющаяся проблема несвоевременной постановки диагнозов аллергических заболеваний решена на основе инновационной модели информационно-аналитической системы, которая существенно облегчает процесс взаимодействия уровней оказания медицинской помощи, оптимизирует время общения врача и пациента и позволяет оценить качество ведения детей, соответствие действующим протоколам и клиническим рекомендациям.

Крайне важной для практического здравоохранения является предложенная и апробированная модель усовершенствования МИС для мониторинга степени тяжести и контроля бронхиальной астмы и атопического дерматита, позволяющая своевременно решать вопросы таргетной терапии при тяжелом течении патологии, существенно улучшая качество жизни пациентов.

Предложенный автором алгоритм бесшовной маршрутизации и определения степени тяжести и контроля хронической крапивницы дает возможность врачу более эффективно и результативно, используя существующий

в настоящее время потенциал функционала ЕМИАС, осуществлять диагностику, в том числе и дифференциальную и оценивать тяжесть и степень контроля.

Результаты настоящего исследования позволили создать и оценить эффективность алгоритмов диагностики аллергических заболеваний (астмы, атопического дерматита, хронической крапивницы), интегрировать их в МИС (на примере ЕМИАС), что необходимо внедрить в практику как инструменты для своевременной диагностики, динамического мониторинга контроля и структурированной маршрутизации пациентов с АЗ педиатрам, аллергологам-иммунологам и пульмонологам

Основные положения диссертационного исследования Денисовой А.Р. внедрены в работу Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет). Алгоритм диагностики и динамического наблюдения детей с аллергическими заболеваниями включен в учебную программу студентов по специальности «Лечебное дело» ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Целесообразно использовать результаты исследования при подготовке врачей (педиатров, аллергологов, пульмонологов) в ординатуре.

#### **Соответствие диссертации паспорту специальностей**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, а именно пункту 3 – «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности» и пункту 7 – «Разработка методов и систем мониторинга, анализа, цифровизации процессов

прогнозирования/моделирования изменений состояния здоровья детей с использованием искусственного интеллекта и нейросетей», также паспорту научной специальности 3.2.7. Иммунология, а именно пункту 5 – «Изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний» и пункту 6 – «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов» направлений исследований».

### **Полнота освещения результатов диссертации в печати**

По результатам исследования автором опубликовано 18 работ, в том числе 2 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, 11 статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 3 иные публикации, получено 1 свидетельство о регистрации базы данных, 1 публикация в сборниках материалов международных научных конференций.

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертационная работа изложена на 278 страницах 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.

Работа была разделена на 10 этапов, последовательно на основе глубокого анализа данных ведение детей с аллергическими заболеваниями от этапа постановки диагноза, в том числе с редкой патологией (НАО), до совершенствования мониторинга контроля на основе возможностей действующих МИС с интеграцией алгоритмов взаимодействия всех уровней оказания помощи.

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 подробно представлена современная эпидемиология аллергических заболеваний у детей в России и в мире, показана проблема гиподиагностики (расхождение показателей эпидемиологических исследований и официальной статистики), поздней диагностики бронхиальной астмы в нашей стране, возрастной эволюции атопического дерматита. Особый интерес представляет раздел, посвященный эпидемиологии НАО, истинная распространенность которого, в том числе при нормальном уровне ингибитора С1, неизвестна. В 1 главе представлена и оценка существующих методов статистического учета заболеваемости и современные возможности МИС. Указано, что в Российской Федерации традиционным источником информации для изучения заболеваемости является ФСН № 12, но в 2015 году постановлением Правительства г. Москвы было утверждено Положение об автоматизированной информационной системе города Москвы (ЕМИАС), которая интегрирована с федеральным сегментом ЕГИСЗ. Одной из основных целей ЕМИАС является повышение качества доступности и медицинской помощи с использованием информационно-телекоммуникационных технологий. Указано, что поиск и реализация цифровых инструментов в рамках функционального потенциала МИС (на примере ЕМИАС) для использования ее в качестве как оптимальной системы статистического учета эпидемиологических сведений, так и инструмента оценки/мониторинга аллергических болезней у детей перспективно для улучшения качества медицинской помощи. Важным разделом 1 главы является оценка бремени неконтролируемого течения аллергических заболеваний и их влияние на качество жизни, связанное со здоровьем, описана коморбидность, в том числе с поражением психической сферы, что существенно ухудшает качество жизни пациентов и членов их семей. Подробно разобрана проблема

гиподиагностики аллергических заболеваний, ее причины, модульные инструменты постановки диагноза и контроля бронхиальной астмы, атопического дерматита, хронической крапивницы, НАО. Показана необходимость внедрения углубленных генетических исследований, включая и биоинформационный анализ *in silico*, для ранней диагностики НАО, своевременного назначения патогенетически обоснованной терапии и предотвращения негативных последствий болезни. Глава читается с интересом, написана хорошим научным языком.

Глава «Материалы и методы» включает описание исследуемых групп пациентов, доказывает репрезентативность и релевантность материала, отражает достаточный объем и адекватность выбранных методов исследования для решения поставленных задач. Данные полученные в ходе исследования были сохранены и запатентованы в виде базы данных.

В третьей главе на основе обезличенной выкопировки и обработки данных из медицинской документации 98 499 детей, прикрепленных к четырем амбулаторно-поликлиническим центрам г. Москвы с 2020 и по 2022 годы, по ФСН№12 бронхиальная астма верифицирована у 1111, у 387 пациентов с впервые установленным диагнозом в 2022 году выполнен глубокий анализ своевременности диагностики бронхиальной астмы у детей в условиях амбулаторно-поликлинических центров, показавший что от первых симптомов до постановки диагноза проходит в среднем 5 лет, высокий уровень мультиморбидности аллергических заболеваний (информативно проиллюстрированной диаграммами Эйлера по возрастам), изучен спектр сенсибилизации в зависимости от возраста. Большую значимость для практики имеет анализ дифференциальной диагностики рецидивирующих ангиоотек, подробно описана диагностика НАО у детей на амбулаторном этапе, генетические методы диагностики наследственного ангиотека, обнаружена посредством *in silico* новая миссенс-мутация NC\_000010.10:g.95093020C>T (p.Arg1590Gln), которая даже в гетерозиготном состоянии может рассматриваться как патогенная у лиц с клиническими симптомами НАО.

На III этапе исследования были изучены возможности использования функционала МИС на примере ЕМИАС для оценки/мониторинга заболеваемости аллергических заболеваний, в том числе и БА, у детей на примере нескольких АПЦ г. Москвы. Данные системы ЕМИАС двух АПЦ включали сведения о 60 851 ребенке (прикрепленном к указанным АПЦ); подробно была изучена электронная медицинская документация пациентов с АЗ, включенных в реестры наблюдения аллерголога и педиатра (1 888 пациентов). По данным ЕМИАС двух АПЦ в реестр наблюдения аллерголога-иммунолога было включено 1 444 ребенка с различными аллергическими болезнями. При этом показано, что пациенты с бронхиальной астмой включаются в реестр врача – специалиста только в случае коморбидности, что снижает показатели статистической отчетности выявлена низкая частота верифицированных диагнозов аллергических заболеваний у детей вне зависимости от источников и при сравнении с агрегированными данными ФСН №12, что требует совершенствование инструментов своевременной диагностики аллергических заболеваний у детей в реальной клинической практике педиатра и аллерголога..

Проведенный на следующем этапе анализ взаимодействия уровней оказания помощи показал нерациональное использование времени врача первичного звена, дублирование заполнения медицинской документации. Оптимизация этих процессов была предложена с использованием возможностей МИС, что обеспечивает безшовность маршрутизации детей с аллергическими болезнями.

Интеллектуальная обработка клинических данных в диагностике и верификации диагноза бронхиальной астмы у детей на приеме у педиатра позволила создать алгоритмы, апробация которых показала высокую эффективность и была встроена в ЕМИАС. Важным является и разработка мониторинга контроля бронхиальной астмы, в том числе в рамках приема врача-аллерголога, с использованием системы помощи принятия врачебных решений, возможной к реализации в ЕМИАС.

Важным этапом развития внедрения информационных технологий в педиатрию является модель усовершенствования МИС для мониторинга степени

тяжести и контроля атопического дерматита на основе интеллектуальной обработки клинических данных с использованием механизмов поддержки принятия врачебных решений. Создана и апробирована и модель усовершенствования МИС для мониторинга степени тяжести и контроля хронической крапивницы у детей. Эти этапы работы проиллюстрированы яркими клиническими примерами.

Таким образом, полученные автором результаты собственных исследований представляют собой расширение возможностей использования МИС, реального применения информационных технологий в педиатрической практике при ведении пациентов с аллергическими заболеваниями, улучшая как процесс диагностики, так и мониторинга контроля патологии на всех уровнях оказания помощи, делая безшовной маршрутизацию пациентов, оптимизируя работу врача с использованием системы интеллектуальной помощи принятия врачебных решений.

В заключении автор подробно сравнивает полученные результаты всех этапов исследования с имеющимися данными отечественной и зарубежной литературы, особо следует отметить обсуждение методов диагностики НАО, необходимость включения предложенных схем в клинические рекомендации. Анализ и обсуждение возможности использования функционала МИС для оценки /мониторинга заболеваемости аллергических болезней у детей представляет собой модель оптимизации педиатрической службы и для других разделов педиатрии.

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

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат раскрывает основные положения диссертационного исследования. Содержание автореферата полностью соответствует выводам, изложенным в диссертации.

## **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Представленную Денисовой А. Р. диссертацию отличает как новизна исследования, так и высокая научно-практическую значимость, выражающаяся в решении актуальной потребности внедрения новых инструментов постановки диагноза и мониторинга контроля аллергических заболеваний на основе ЕМИАС, обеспечивающих своевременность диагностики, оптимизирующих взаимодействие этапов оказания помощи, уменьшающих нерациональное дублирование работы врача с медицинской документацией. Текст диссертации логически структурирован. Изложен грамотным научным языком, качественно проиллюстрирован. Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы нет.

Вопросы для обсуждения:

1. Потребуется ли внедрение новых алгоритмов диагностики аллергических заболеваний реструктуризации аллергологической службы в связи с увеличением потока пациентов на 2 уровень оказания помощи, проведение аллергодиагностики ?
2. Каковы перспективы использования возможности функционала ЕМИАС для оптимизации ведения пациентов с аллергическим ринитом/риносинуситом?

## **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа 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 научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема создания, разработки и апробации на основе функционала медицинских информационных систем с применением систем интеллектуальной помощи принятия врачебных решений алгоритмов

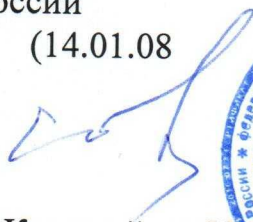
диагностики, мониторинга контроля и персонифицированного ведения детей с аллергическими заболеваниями на всех уровнях оказания медицинской помощи.

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 (с изменениями, утвержденными приказом ректора № 1179 от 29.08.2023, приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24.05.2024), 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 кафедрой педиатрии  
факультета повышения квалификации и  
профессиональной переподготовки врачей  
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук (14.01.08  
Педиатрия), профессор

27 мая 2025 г.



Елена Геннадьевна Кондюрина

630091 г. Новосибирск, пр. Красный, д. 52,  
+7 (383) 222-08-33, e-mail: econdur@yandex.ru

