

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е.Вельтищева», Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Мизерницкого Юрия Леонидовича, на диссертационную работу Денисовой А.Р. на тему «Инновационная модель информационно-аналитической системы для диагностики и персонализированного наблюдения детей с аллергическими заболеваниями», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Иммунология, в диссертационный совет ДСУ 208.001.17 при Федеральном государственной автономном образовательном учреждении высшего образовании Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

### Актуальность диссертационной темы

Актуальность темы исследования несомненна, как с научной, так и с практической точки зрения, поскольку в последние десятилетия рост распространенности аллергических заболеваний продолжается во всем мире. В то же время неоднократно и убедительно показано, что официальные данные статистики гораздо ниже как общемировых данных, так и данных из отечественных исследований, выполненных по стандартному эпидемиологическому протоколу. С одной стороны, это связано с тем, что диагноз аллергических заболеваний верифицируется на основании анамнеза и характерных симптомов, т.е. является клиническим. С другой стороны, важной характеристикой аллергической патологии, усложняющей диагностику и статистический учет, является мультиморбидность – наличие у одного пациента одновременно нескольких аллергических заболеваний. Кроме того, в аллергологии существуют заболевания, диагностика которых

особенно трудна и требует нестандартных подходов. Наиболее трудным в диагностике является наследственный ангиоотек с нормальным уровнем C1 ингибитора. Поэтому представляется важным изучение новых мутаций и прогностический анализ *in silico* их характера и клинической значимости для реализации НАО. После установления диагноза, основной целью лечения любой аллергической нозологии является достижение и сохранение контроля над симптомами и максимальное снижение рисков неблагоприятного течения, обострений, в том числе и фатальных.

В настоящее время продолжается активное внедрение медицинской информационной системы, которая объединяет электронные медицинские карты, данные лабораторных и инструментальных исследований, систему поддержки принятия врачебных решений и многое другое. Но потенциал медицинских информационных систем как инструмента ранней диагностики и мониторинга контроля аллергической патологии, а также как источника информации о распространенности аллергических заболеваний (АЗ) у детей не исследовался и практически не используется.

Таким образом, определение потенциала возможности использования электронных медицинских систем, как инструмента диагностики, оценки/мониторинга контроля и маршрутизации детей с аллергическими заболеваниями, в том числе, и с ангиотеками (с применением метода биоинформационного анализа *in silico*) с помощью интеллектуальной обработки клинических данных и в качестве оптимального источника статистического учета сведений о распространённости АЗ, определило актуальность темы диссертационного исследования.

Предложенная в работе Денисовой А.Р модель диагностики и персонифицированного наблюдения детей с аллергическими заболеваниями позволит врачам своевременно диагностировать и контролировать течение АЗ.

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

Достаточно большой объем клинического материала, использование современных методик диагностических исследований и обработки полученных результатов подтверждают обоснованность научных положений и рекомендаций. Выводы и практические рекомендации проведенного исследования сформулированы четко, структурно, строго обоснованы и достоверны, имеют научное и практическое значение.

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

Достоверность результатов исследования подтверждена достаточным материалом, обеспечена обоснованностью теоретических позиций, подтверждается представленными автором данными, а именно репрезентативной выборкой пациентов, большим объемом наблюдений на каждом этапе, использованием современных методов диагностики, в том числе полногеномного секвенирования с применением биоинформатического анализа *in silico*.

Автором проведен анализ своевременности постановки диагноза и заболеваемости по обращаемости у детей с бронхиальной астмой в условиях амбулаторно-поликлинических центров крупного мегаполиса; углубленный анализ мультиморбидности - сочетания бронхиальной астмы с другими аллергическими заболеваниями в разных возрастных периодах.

Показаны этапы дифференциальной диагностики рецидивирующих ангиоотечков 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 генах *HS3ST6*, гене миоферлина и XII фактора, проведен прогностический анализ *in silico* их характера и определена их клиническая значимость для развития наследственного ангиоотека.

На основании проведенного сравнительного анализа данных об аллергической патологии у детей из различных источников (ФСН №12

(заболеваемость по обращаемости) с реестрами аллергологов и педиатров из Медицинских информационных систем (МИС)) показана низкая частота верифицированных диагнозов, вне зависимости от методики сбора первичной информации и ее обработки. Проанализирован потенциал возможностей Медицинских информационных систем в качестве инструмента диагностики и дальнейшего динамического наблюдения детей с АЗ.

Выявлено и показано, что имеющаяся на данном этапе маршрутизация пациентов с АЗ требует разработки инструментов и алгоритмов верификации диагноза и обеспечения своевременного мониторинга уровня контроля заболевания у таких пациентов.

Разработанный алгоритм ранней диагностики АЗ с использованием современных возможностей информационно-аналитических систем оптимизирован и апробирован на контрольной группе детей.

Созданы и апробированы алгоритмы процесса установления и подтверждения окончательных диагнозов и дальнейшего мониторинга контроля у детей с АЗ и процесса беспроводной электронной маршрутизации пациентов с данными диагнозами в медицинской информационной системе.

Предложенная автором модель автоматической беспроводной маршрутизации пациентов, с применением системы интеллектуальной помощи принятия врачебных решений создаёт условия для снижения рисков, связанных с поздним выявлением аллергических заболеваний и их неконтролируемым течением. Она может быть использована в практическом здравоохранении.

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

Представленная работа является оригинальным исследованием, имеющим существенное значение для науки и практики. Материалы исследования направлены на совершенствование ранней диагностики и динамического мониторинга контроля АЗ у детей.

Основные положения диссертационного исследования Денисовой А.Р. внедрены в работу Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО

Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет). В диссертационной работе продемонстрирована возможность использования созданного алгоритма и разработанной модели бесшовной маршрутизации с применением системы интеллектуальной помощи принятия врачебных решений и обработки клинических данных с учетом имеющихся возможностей и потенциала медицинских информационных систем.

Алгоритм диагностики и динамического наблюдения детей с аллергическими заболеваниями включен в учебную программу студентов по специальности «Лечебное дело» ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Соответствие диссертации паспорту специальностей**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, 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 диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.2.7. Иммунология, пунктам 5 «Изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний» и 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 и 11 статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus. Получено 1 свидетельство о регистрации базы данных.

### **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, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 320 источников, в том числе 224 работы иностранных авторов. Работа иллюстрирована 22 таблицами, 48 рисунками, 4 клиническими примерами.

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

Во введении приводится обоснование актуальности исследования, цель и задачи, отражающие название работы. Автором в лаконичной форме приведены основные характеристики работы, результаты ее апробации.

В обзоре литературы на основании отечественных и зарубежных источников отражены имеющиеся в данные по эпидемиологии, особенностям течения, подходам к диагностике аллергических заболеваний у детей. Так же освещены вопросы дифференциальной диагностики ангиоотеков в педиатрии и приводится обзор используемых молекулярно-генетических методов диагностического поиска наследственного ангиотека с применением полногеномного секвенирования и биоинформатического метода *in silico* для определения патогенетической значимости обнаруженных мутаций для реализации данного заболевания. Обзор литературы дает возможность оценить современное состояние проблемы. Из него видна научная целесообразность исследования, предпринятого автором. Глава написана

хорошим литературным языком, читается с интересом. Нареканий не вызывает.

Глава «Материалы и методы» включает описание клинических групп пациентов и методов исследования: эпидемиологических, клинических и лабораторных. Аналитический метод использовался на всех этапах исследования. В исследовании были использованы современные статистические методы. 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). Сравнение групп проводили при помощи критерия Манна-Уитни (в случае сравнения 2 выборок) и критерия Краскела-Уоллиса ( $\geq 3$  выборок). Для сравнения категориальных признаков использовали критерий хи-квадрат Пирсона. Полноэкзомное секвенирование ДНК выполняли на платформе Illumina NextSeq 500 методом парно-концевого чтения (2x151 п.н.) со средним покрытием не менее 70-100x. Для прогноза патогенетической значимости выявленных мутации использовали веб-ресурсы PhD-SNPg (<https://snps.biofold.org/phd-snp/>), PolyPhen-2 - Polymorphism Phenotyping v2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), I-Mutant Disease (<http://gpcr2.biocomp.unibo.it/cgi/predictors/I-Mutant3.0/I-Mutant3.0.cgi>). Данные полученные в ходе исследования были сохранены и запатентованы в виде базы данных.

Главы, посвященные результатам собственных исследований помимо обширного материала, содержат грамотный его анализ.

Диссертация основана на изучении агрегированных данных из ФСН №12 четырех АПЦ одного из округов г.Москвы (из приложений за 3-летний период с января 2020 по декабрь 2022 гг.) по заболеваемости по обращаемости из отчетной формы по классу отдельных нозологий, относящихся к АЗ, а именно - по астме, астматическому статусу (выборка: 98 499 детей, включающая всех прикрепленных к четырем АПЦ г.Москва).

Проанализированы электронные медицинские карты 970 детей с бронхиальной астмой для изучения мультиморбидного фенотипа (сочетание с другими АЗ в разных возрастных периодах), как фактора, затрудняющего диагностику и статистический учет АЗ. Проведен сравнительный анализ статистических данных, хранящихся в системе ЕМИАС и ФСН №12 двух АПЦ (выборка 60 851 ребенка, все дети, прикрепленные к указанным АПЦ); подробно изучена электронная медицинская документация пациентов с аллергическими заболеваниями, включенных в реестры наблюдения аллерголога и педиатра (1 888 пациентов).

На рабочей группе 123 детей дошкольного и раннего школьного возраста, наблюдавшихся у педиатров по поводу эпизодов бронхиальной обструкции проведена апробация модели предварительной диагностики БА. На рабочей группе из 15 детей с тяжелым течением атопического дерматита апробирована модель эффективности их маршрутизации к специалистам третьего уровня. Проведено полногеномное секвенирование на образцах цельной крови, полученных от 23 пациентов с симптомами НАО без снижения уровней и функции С1-INН с отсутствием изменений в гене SERPING с применением методов биоинформатического анализа *in silico*.

На основании полученных данных автором представлены механизмы и алгоритмы верификации диагноза, мониторинга контроля и персонализированного наблюдения детей с АЗ и создана модель автоматической маршрутизации на основании оценки существующих подходов к ведению детей с данной патологией и анализа новых технических возможностей медицинских информационных систем для повышения эффективности оказания медицинской помощи.

В обсуждении и заключении автор приводит сравнивает полученные им результаты с данными отечественной и зарубежной литературы, дает краткое научное обобщение результатов диссертационной работы.

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 отражает все основные положения диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации.

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

Оценивая работу Денисовой А.Р., следует отметить ее новизну и научно-практическую значимость. Текст диссертации логически структурирован, изложен грамотным научным языком, хорошо иллюстрирован. Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет. Имеющиеся отдельные стилистические погрешности, не умаляют достоинств работы.

### **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, выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Н.А. Геппе, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена крупная научная проблема диагностики, мониторинга контроля и персонализированного наблюдения детей с аллергическими заболеваниями с применением систем интеллектуальной помощи принятия врачебных решений. По своей актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, данная диссертационная работа 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 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 ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.21. Педиатрия.; 3.2.7. Иммунология.

Официальный оппонент  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий отделом хронических  
воспалительных и аллергических болезней  
легких ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации –  
ОСП НИКИ педиатрии и детской хирургии  
им. акад. Ю.Е. Вельтищева (Институт Вельтищева)  
3.1.21. Педиатрия.

«17» мая 2025 г.



Мизерницкий Юрий Леонидович

Подпись официального оппонента заверяю  
Ученый секретарь ФГАОУ ВО «Российский национальный  
исследовательский медицинский университет  
имени Н. И. Пирогова» (Пироговский Университет)  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
кандидат медицинских наук, доцент

Адрес: 117997, г.Москва, ул.Островитянова, д.1  
Тел. (факс): +7(495) 434-14-22; моб. телефон: 8 916 145-32-82,  
Электронный адрес: rsmu@rsmu.ru; yulmiz@mail.ru



Демина О.М.