

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Владзимирского Антона Вячеславовича на диссертационную работу Благосклонова Николая Алексеевича «Диагностическая экспертная система по орфанной патологии на модели наследственных лизосомных болезней накопления», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.9. Медицинская информатика (медицинские науки)

Актуальность исследования

Медицинская и социально-экономическая значимость наследственных заболеваний – из которых подавляющее большинство относится к редко встречающимся, орфанным – очевидна и не требует специальных доказательств.

С практической точки зрения, диагностика наследственных заболеваний всегда сопряжена с высокими рисками пропуска патологии, пролонгации сроков исследований и постановки диагноза, наконец прямой ошибки. Основная причина этого также очевидна – редкая встречаемость. Даже квалифицированный и опытный медицинский работник далеко не всегда сразу включит наследственное заболевание в дифференциально-диагностический ряд. Лишь постепенное исключение других многочисленных патологических состояний, в конце концов, приводит к мысли о наличии генетически-обусловленного процесса.

В постановке задач для разработки технологий искусственного интеллекта есть два принципиальных подхода – это автоматизация поддержки принятия решений в случаях массовой диагностики (профилактических осмотров населения, скринингов) или, наоборот, в единичных, особо сложных случаях, требующих сложной дифференциальной диагностики, а возможно и синтеза на основе неочевидных данных.

Первый подход почти всегда дает положительный результат, так как он несёт очевидную практическую и экономическую пользу, повышает производительность, скорость диагностических процессов, а также относительно просто реализуем за счёт наличия большего количества данных.

В рамках второго подхода всегда приходится решать проблему баланса «пользы» и «затрат», а также работать в условиях дефицита данных. Поэтому научных исследований, научно обоснованных разработок прикладных решений в контексте второго подхода откровенно мало. Исходя из сказанного, исследование Н.А. Благосклонова отвечает на важные вызовы медицинской информатики и несомненно актуально.

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

Научно-методологический уровень диссертации достаточно высокий.

Цель сформулирована конкретно, реалистично, в соответствии с темой диссертации. Из цели последовательно проистекают 6 логично связанных задач, решение которых и стало основой структуры диссертации. Пункты научной новизны, теоретической и практической значимости, положения, выносимые на защиту, корреспондируют с задачами и выводами. Основные научные положения, утверждения, выводы убедительно аргументированы.

Обоснованность положений и результатов диссертации обеспечена корректным определением объекта и предмета исследования, адекватностью выбора и правильностью применения методик сбора и анализа первичных данных. Выборка исследования сформирована корректным способом; её размер обусловлен частотой встречаемости целевой патологии, однако достаточен для решения задач диссертации.

Независимое подтверждение обоснованности и убедительности основных положений и результатов диссертации получено путём их представления на 16 российских и зарубежных научно-практических медицинских и информационно-технологических конференциях, а также при публикациях в рецензируемых научных изданиях.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов диссертации подтверждается дизайном, выборкой, примененными методами. Необходимо положительно отметить, что разработка и тестирование авторской системы поддержки принятий решений проводилось на наборах данных, сформированных по принципу многоцентрового исследования. То есть соискатель использовал данные других авторов (верифицированные случаи из литературных источников) и данные из 4 медицинских организаций разных регионов Российской Федерации. Именно такой подход действительно обеспечивает воспроизводимость результатов работы технологий ИИ (СППВР на их основе). С учетом всего изложенного, отсутствуют сомнения в достоверности научных положений, выводов и рекомендации диссертации.

Диссертация отличается новизной. Здесь наибольшее значение имеют два аспекта.

Соискатель теоретически обосновал и методологически разработал оригинальный подход, который использовал для создания СППВР для решения конкретной диагностической задачей. Принципиальной новизной здесь является возможность использовать этот подход для разработки экспертных систем дифференциальной диагностики заболеваний различного генеза, для которых затруднительно или невозможно применять вычислительные подходы в целях установления статистически значимых причинно-следственных связей между фенотипическими проявлениями и клинически-подтверждёнными диагнозами. Это важнейший аспект новизны диссертации в теоретическом ключе.

С точки зрения практики, соискатель реализовал интеллектуальную систему для дифференциальной диагностики на долабораторном этапе группы орфанных наследственных болезней. При этом система работает с 30 клиническими формами лизосомных болезней накопления. И это на фоне

хорошо известного факта ограниченности многих СППВР, в том числе для анализа изображений, весьма узкой задачей, одной патологией, одним семиотическим признаком.

Практическую значимость диссертации подтверждает факт внедрения её результатов. В частности, они внедрены в педагогический процесс двух ведущих медицинских университетов страны, а также используются в клинической практике врачами-генетиками двух медицинских организаций Москвы и Нижнего Новгорода.

Оценка сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации

Список опубликованных трудов представлен в автореферате. Всего он содержит 16 публикаций, из них статей в журналах из списка ВАК – 8, статьи в сборниках конференций – 6, свидетельства о гос. регистрации базы данных и программного обеспечения – 2. При проверке в Российском индексе научного цитирования обнаружены 14 заявленных публикации (в полнотекстовом доступе). Оставшиеся 2 публикации обнаружены на сайте издателя springer.com (в полнотекстовом доступе). Таким образом, в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

Необходимо отметить, что проверка оригинальности текста диссертации относится к функциям диссертационного совета.

Оценка структуры и содержания диссертации

Основное содержание работы изложено на 158 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, трёх глав заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, библиографического указателя, приложений; иллюстрирована 22 рисунками, 16 таблицами. Список литературы включает 81 источник, в т.ч. 31 отечественный и 50 иностранных.

Введение имеет стандартную структуру, все необходимые разделы в достаточном объеме представляют основную информацию о диссертации.

Структура основной части диссертации построена по классической схеме. Глава 1 – стандартный нарративный обзор литературы; глава 2 – изложение методологии и методов исследования; глава 3 – собственно результаты исследования, которые включают описание архитектуры, интерфейсов, программной реализации авторской СППВР, описание разработанной базы знаний, решателя, блока объяснения; отдельный подраздел посвящен опытной эксплуатации, то есть тестированию системы.

Постановка медицинской задачи хорошо обоснована результатами обзора литературы. Процесс формирования базы знаний и непосредственно разработки СППВР изложен структурно, последовательно, информативно. Чёткость и качество изложения вполне даёт возможность воспроизвести ход исследования (в этой связи также положительной оценки заслуживает Приложение А с описанием случаев, включенных в набор данных). При тестировании системы автором получены достаточные показатели точности (0,87, 95% ДИ [0,75; 0,95], 0,90, 95% ДИ [0,75; 0,97]), с учётом которых СППВР вполне может быть внедрена в реальные процессы практического здравоохранения для клинической апробации или даже быть представлена к клиническим испытаниям.

В заключении представлено обобщение основных этапов и результатов исследования. Здесь надо положительно отметить наличие полноценной дискуссии, критичного обсуждения собственных результатов в сопоставлении с литературными данными.

Выводы и практические рекомендации отражают все этапы проведенного исследования, соответствуют задачам, свидетельствуют об их успешном решении, хорошо аргументированы и логично вытекают из содержания работы.

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями. В целом, текст отражает все этапы научного исследования, свидетельствует о несомненно успешном решении всех поставленных задач и достижении цели диссертации.

Аннотация отражает содержание диссертационной работы в полном объёме, оформлен в соответствии с требованиями.

При общей положительной оценке работы, тем не менее, есть ряд **замечаний и вопросов**, требующих дискуссии:

1. Обзор литературы имеет нарративный дизайн. Применение более продвинутых подходов, например, систематического обзора, повысило бы объективность и убедительность суждений.
2. В главе 2, в разделе «Особенности и трудности диагностики лизосомных болезней накопления» приведены интересные зарубежные сведения, в целом проблематика охарактеризована убедительно. Вместе с тем нет информации о ситуации в Российской Федерации. Это несколько снижает объективность при постановке клинической задачи.
3. Вызывает определенные сомнения конструкция «опытная эксплуатация на верификационной выборке». Эксплуатация, пусть даже и опытная, чаще подразумевает применение в условиях реального производственного процесса. По её итогам может формироваться выборка для оценки качества работы СППВР. Тестирование же на «верификационной выборке» скорее является валидацией на новых данных (ключевой момент доказательства качества и воспроизводимости результатов работы технологий ИИ).
4. Список использованных источников достаточно лаконичный (включает всего 81 публикацию). Хронологические рамки его достаточно пространные (от 1975 до 2024 гг.).

Замечания носят дискуссионный характер и не снижают ценность и общую положительную оценку проведенного диссертационного исследования.

Вопросы:

1. Извлечение знаний производилось от двух экспертов. Требовалось ли при формировании наборов данных или оценке результатов работы СППВР

достижения консенсуса между ними? Если да, то каким образом он достигался в случае принципиального расхождения мнений?

2. Почему в работе не использован такой стандартный показатель диагностической точности как «специфичность»? Это достаточно принципиальный вопрос, требующий убедительного объяснения.
3. Решение задач диссертации потребовало создания наборов данных, причём на фоне крайне низкой распространённости целевой патологии. Почему для преодоления этой проблемы не были использованы синтетические/синтезированные данные?
4. В чём конкретно состояло повышение точности и своевременности идентификации генетических болезней благодаря наличию теоретических результатов диссертации и разработанной экспертной системы?

Заключение

Диссертационная работа Благодосклонова Николая Алексеевича «Диагностическая экспертная система по орфанной патологии на модели наследственных лизосомных болезней накопления», является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Кобринского Бориса Аркадьевича, в которой содержится решение актуальной научной задачи коррекции методов искусственного интеллекта для обработки экспертных знаний при разработке компьютерной системы, обеспечивающей повышение эффективности диагностики редких наследственных заболеваний по фенотипическим проявлениям, что имеет существенное значение для специальности 3.3.9. Медицинская информатика.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9, 10 Положения о присуждении ученых степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в

действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.9. Медицинская информатика (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Государственное бюджетное учреждение
здравоохранения города Москвы
«Научно-практический клинический
центр диагностики и телемедицинских
технологий Департамента здравоохранения
города Москвы» заместитель директора
по научной работе,
доктор медицинских наук



Владзимирский
Антон Вячеславович

« 06 » ноября 2025 г.

Подпись д.м.н. А.В. Владзимирского заверяю:

Начальник отдела кадров Государственного
бюджетного учреждения здравоохранения
города Москвы «Научно-практический
клинический центр диагностики и
телемедицинских технологий Департамента
здравоохранения города Москвы»

Красных
Виталий Анатольевич

« 06 » ноября 2025 г.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента
здравоохранения города Москвы»,
адрес: 127051, г. Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1, Телефон: +7 (495) 276-04-36, vladzimirskijav@zdrav.mos.ru