

На правах рукописи



Денисова Анита Робертовна

Инновационная модель информационно-аналитической системы для диагностики и персонализированного наблюдения детей с аллергическими заболеваниями

3.1.21. Педиатрия

3.2.7. Иммунология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Геппе Наталья Анатольевна

Официальные оппоненты:

Ревакина 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

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «16» июня 2025 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская д.19

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент



Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В последние десятилетия рост распространенности аллергических заболеваний, в том числе и бронхиальной астмы (БА), отмечается во всем мире. (Song P., Adeloye D., Salim H., et al., 2022). В то же время, неоднократно и убедительно показано, что распространенность БА, по данным официальной статистики, ниже реальных показателей и ниже показателей количества детей с симптомами, характерными для БА (под ред. Аксеновой Е.И., 2020). Это связано, в том числе с тем, что диагноз аллергических заболеваний (бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический ринит, крапивница) верифицируется на основании анамнеза и характерных симптомов, т.е. является клиническим. Важной характеристикой аллергической патологии, усложняющей и диагностику, и статистический учет, является мультиморбидность — наличие у одного пациента одновременно нескольких диагнозов (бронхиальной астмы, аллергического ринита, аллергического конъюнктивита, атопического дерматита). Фиксация всех диагнозов осуществляется не всегда и пациент «находится» на диспансерном наблюдении/статистически «учитывается» лишь по одному из диагнозов, который фигурирует и отражается как основной. (Денисова А.Р., Малахов А.Б., Пампура А.Н. и др., 2023).

К одной из патологий, дифференциальная диагностика которой особенно трудна, и требует нестандартного подхода, выходящего за рамки рутинных диагностических стандартов, является наследственный ангиоотек (НАО), при котором время от первого проявления (атаки) до верификации диагноза составляет в среднем 13.5 лет (НАО. Клинические рекомендации. 2024). Наиболее трудным в диагностике является наследственный ангиоотек с нормальным уровнем C1-ингибитора с мутациями в генах *F12*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNG1*, *MYOF*, *HS3ST6* (Печникова Н.А., Останкова Ю.В., Сайтгалина М.А., Бебяков А.М., Денисова А.Р., Подчерняева Н.С., Тотолян А.А., 2023). Поэтому актуально изучение новых мутаций с применением полногеномного секвенирования и биоинформатического анализа *in silico*, для выяснения их характера и клинической значимости для реализации НАО.

В то же время, неизменность официальных данных в динамике свидетельствует (под ред. Е.И. Аксеновой, 2020; Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н., 2022), что проблема гиподиагностики аллергических болезней сохраняется, и методология сбора и регистрации официальных эпидемиологических сведений требует усовершенствования. Учитывая разнообразие аллергических заболеваний у детей и трудности дифференциальной диагностики, актуальной является разработка инструментов, позволяющих осуществить своевременную и раннюю диагностику АЗ и дальнейшую структурированную маршрутизацию на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи, поскольку именно педиатры поликлиник первыми сталкиваются с этой группой пациентов. После постановки диагноза

основной целью лечения любой аллергической нозологии является достижение и сохранение контроля над симптомами и максимального снижения рисков неблагоприятного течения, обострений, в том числе и фатальных (Бронхиальная астма. Клинические рекомендации, 2024).

В настоящее время продолжается активное внедрение медицинских информационных систем (МИС), которые объединяют электронные медицинские карты, данные лабораторных и инструментальных исследований, систему поддержки принятия врачебных решений и многое другое в зависимости от региона и страны, но потенциал медицинских информационных систем, как инструмента ранней диагностики и мониторинга контроля аллергической патологии у детей, практически не используется (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 28 апреля 2011 года № 364).

Функционал и возможности медицинских электронных систем в качестве источника эпидемиологической информации аллергических заболеваний (АЗ) у детей не исследовался и не проводился сравнительный анализ с данными формы федерального статистического наблюдения № 12 (ФСН №12).

Использование потенциальных возможностей МИС с интеграцией в дерево принятия врачебных решений клинических рекомендаций, четко определяющих стратегию и выбор, как диагностических критериев, так и тактику ведения детей с аллергическими заболеваниями, позволит врачам своевременно диагностировать и контролировать их.

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 эпидемиологических сведений, определило актуальность темы диссертационного исследования.

Степень разработанности темы исследования

При изучении отечественной и зарубежной научной литературы, посвященной проблеме диагностики, ведению, маршрутизации детей с аллергической патологией и вопросам использования в рутинной клинической практике современных информационных технологий, определено, что значительные меры, направленные на улучшение показателей качества оказания медицинской помощи детям, реализуются за счет разработки и внедрения основных регулирующих документов (стандартов и протоколов (клинических рекомендаций) оказания медицинской помощи, и дальнейшему активному внедрению информационных технологий в здравоохранение (Badowski, M. E., Walker, S., Bacchus, S., et al., 2018). За последние 10 лет в области цифровизации системы здравоохранения в РФ были достигнуты значительные успехи: была утверждена Концепция создания Единой государственной информационной

системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ); внедрена Единая медицинская информационно-аналитическая система города Москвы (ЕМИАС), которая создавалась как часть регионального фрагмента ЕГИСЗ, интегрированного с его федеральным сегментом. В настоящее время ЕМИАС используется во всех городских амбулаторно-поликлинических центрах, городских больницах, станциях скорой медицинской помощи и ряде других московских медицинских организаций (под ред. Аксеновой Е.И., 2020). Для формирования плана лечения в мировой практике разрабатываются системы, основанные на правилах. Кроме того, есть сведения об успешном применении методов логического вывода для диагностики пациента в системах интеллектуальной обработки медицинских данных и системах, работающих в смежных с медициной областях (Fong, B., Fong, A.C., Li C. K., 2010; Lehmann HP, Downs SM., 2018). В настоящее время в отечественной системе здравоохранения оказания педиатрической помощи, использование МИС находится на стадии динамического совершенствования и требует максимальной синхронизации с существующими одобренными программными документами по нозологиям (клиническими рекомендациями, отраслевыми стандартами, протоколами).

Таким образом, очевидна необходимость оптимизации процесса оказания медицинской помощи детям с аллергическими заболеваниями, как на этапе постановки диагноза, лечения, а также на этапе обеспечения динамического мониторинга контроля течения болезни и своевременной маршрутизации с помощью внедрения системы правил бесшовной маршрутизации с использованием современных возможностей МИС.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: усовершенствовать механизмы и алгоритмы верификации диагноза, мониторинга контроля и персонализированного наблюдения детей с аллергическими заболеваниями и создать 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 помощи детям с аллергическими заболеваниями.

Задачи исследования

1. Выявить причины поздней диагностики и проанализировать клиническую характеристику детей с бронхиальной астмой в разных возрастных периодах, в том числе в сочетании с другими аллергическими заболеваниями, наблюдающихся в амбулаторно-поликлинических условиях.

2. На примере пациентов с рецидивирующими ангиотеками показать эффективность новейших методов молекулярно-генетического обследования и применения биоинформатического анализа *in silico* для постановки диагноза НАО с нормальным уровнем С1 ингибитора в случаях, не подходящих для стандартных алгоритмов диагностики.

3. Провести сравнительный анализ особенностей ведения учетной формы ФСН №12 и возможностей использования функционала медицинских информационных систем (реестров аллерголога и педиатра) для оценки зависимости количества верифицированных диагнозов от методики сбора первичной информации, ее обработки и возможностей мониторинга контроля аллергических заболеваний у детей на примере нескольких амбулаторно-поликлинических центров.

4. Проанализировать процесс работы врача-педиатра и его взаимодействия со специалистами в условиях амбулаторно-поликлинического звена на первичном приеме при постановке диагноза аллергических заболеваний и дать предложения по его усовершенствованию.

5. Разработать и научно обосновать 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.

6. Разработать систему правил и создать модель автоматической бесшовной маршрутизации с применением системы интеллектуальной помощи принятия врачебных решений с учетом имеющихся возможностей и потенциала медицинских информационных систем для оптимизации диагностики и мониторинга течения и контроля аллергических заболеваний у детей.

Научная новизна

Проведен анализ своевременности постановки диагноза и заболеваемости по обращаемости у детей с бронхиальной астмой в условиях амбулаторно-поликлинических центров. Проанализировано сочетание бронхиальной астмы у детей с другими аллергическими заболеваниями (с учетом мультиморбидности фенотипа) в разных возрастных периодах.

Показаны этапы дифференциальной диагностики рецидивирующих ангиоотечек 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.

Проведен сравнительный анализ данных об аллергической патологии у детей по ФСН № 12 (заболеваемость по обращаемости) с реестрами аллергологов и педиатров из МИС (на примере ЕМИАС) четырех амбулаторно-поликлинических центров (АПЦ) г. Москвы).

Проанализирован потенциал возможностей МИС (на примере ЕМИАС) в качестве источника эпидемиологических данных об аллергической патологии у детей и инструмента статистического учета на примере нескольких АПЦ с целью структурирования и совершенствования диагностики и дальнейшего динамического наблюдения детей с данными 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.

Оптимизирован, проверен и апробирован на контрольной группе детей алгоритм ранней диагностики аллергических заболеваний с использованием современных возможностей информационно-аналитических систем.

Созданы и апробированы алгоритмы процесса постановки и подтверждения окончательных диагнозов и дальнейшего мониторинга контроля у детей с аллергическими заболеваниями и процесса бесшовной электронной маршрутизации пациентов с данными диагнозами в медицинской информационной системе.

Теоретическая и практическая значимость работы

Материалы исследования направлены на совершенствование алгоритмов оказания специализированной помощи детям с аллергическими заболеваниями.

В ходе исследования произведен анализ количества и своевременность постановки диагноза бронхиальной астмы у детей, прикрепленных к четырем АПЦ г. Москвы. Изучено сочетание БА у детей с другими АЗ в разных возрастных периодах.

Научно обоснован оптимизированный подход к диагностике НАО с применением биоинформационного анализа *in silico*. Обнаружены и впервые описаны новые мутации в гене *HS3ST6*, гене миоферлина и в гене XII фактора и определена их значимость в реализации наследственного ангиоотека.

Проанализирован и проведен сравнительный анализ данных об аллергической патологии у детей по ФСН 12 с регистрами аллергологов и педиатров на примере нескольких АПЦ г. Москва и дана объективная оценка ЕМИАС в качестве инструмента статистического учета и источника эпидемиологических данных. Разработаны алгоритмы постановки, подтверждения диагноза и дальнейшего динамического мониторинга контроля аллергических заболеваний у детей, базирующиеся на клинических рекомендациях и отражающие ключевые параметры, стандартные для данных нозологических форм. Данные критерии могут быть использованы для оценки временных, процессуальных параметров, объема и эффективности лечебных мероприятий, минимизировать риски последствий несвоевременного контроля,

приверженности и отсутствия пересмотра стратегии лечения, как на амбулаторно-поликлиническом этапе, так и в специализированных медицинских учреждениях.

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.

Интеграция этих методов анализа данных и алгоритмов в разработанной 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.

Методология и методы исследования

Работа выполнена на базе кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ФГУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера и ГБУЗ «ДГП № 32 ДЗМ». Проведен анализ данных пациентов, которые были прикреплены к четырем АПЦ ЦАО г. Москвы с 2020 по 2023 гг.

Методологической основой для проведения исследования послужили работы зарубежных и отечественных авторов по теме диссертации. В работе использовались методы клинического, лабораторного обследования; применяли аналитический, статистический методы, полноэкзомного секвенирования, биоинформатический анализ *in silico*, проводили экспериментальное подтверждение разработанных алгоритмов, моделей и систем, исследовали методы интеллектуального анализа текстов. Использовали обезличенную выкопировку и обработку данных из медицинской документации (история болезни форма 003/у).

Аналитический метод использовался на всех этапах исследования.

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 (≥ 3 выборок). Для сравнения категориальных признаков использовали критерий хи-квадрат Пирсона. Во всех случаях, когда были проведены множественные сравнения, осуществляли перерасчет уровня значимости p с применением поправки Бонферрони. Связь частоты возникновения бронхиальной астмы с полом устанавливали, рассчитывая отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Проверка гипотез была двусторонней, статистически значимыми считали связи при $p < 0,05$.

Полноэкзомное секвенирование ДНК выполняли на платформе Illumina NextSeq 500 методом парно-концевого чтения (2x151 п.н.) со средним покрытием не менее 70-100x. Для пробоподготовки использовали методику селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям генов человека. Биоинформатический анализ на платформе Illumina: для анализа использовали необработанные результаты секвенирования, полученные с помощью Illumina NextSeq. Для анализа использовали аналитическую платформу Illumina DRAGEN Bio-IT Platform, при этом эталонный геном hg19 переводили во внутренний двоичный формат системы DRAGEN и готовили bed-файл таргетных участков экзона. 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. Для прогноза патогенетической значимости выявленных мутаций использовали веб-ресурсы PhD-SNPg (<https://snps.biofold.org/phd-snp-g/>), PolyPhen-2 - Polymorphism Phenotyping v2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), I-MutantDisease (<http://gpcr2.biocomp.unibo.it/cgi/predictors/I-Mutant3.0/I-Mutant3.0.cgi>).

Протокол проведения научного исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) №04-25 от 20.02.2025 г.

Положения, выносимые на защиту

1. Проведенный анализ клинической характеристики детей с бронхиальной астмой, в том числе в сочетании с другими аллергическими заболеваниями, наблюдающихся в амбулаторно-поликлинических условиях показал, что, несмотря на устойчивую тенденцию к увеличению впервые установленных диагнозов БА, отсроченность верификации диагноза может достигать от 4 до 7 лет.

2. Полногеномное секвенирование с применением биоинформационного анализа *in silico* при диагностическом поиске у пациентов с ангиоотеками, не попадающих под классическую схему постановки диагноза, позволяет выявить патогенную природу, клиническую и диагностическую значимость впервые обнаруженных мутаций для НАО с нормальным уровнем C1-ингибитора.

3. Проведенный сравнительный анализ заболеваемости аллергическими патологиями по реестрам аллергологов и педиатров из единой медицинской информационно-аналитической системы (на примере г. Москвы) с данными из ФСН №12 (зафиксированных по обращаемости диагнозов) показал низкую частоту верифицированных диагнозов и подтвердил необходимость совершенствования инструментов своевременной диагностики АЗ у детей в реальной клинической практике педиатра и аллерголога.

4. Разработанные алгоритмы верификации диагноза на различных этапах, с использованием созданных инструментов поддержки принятия врачебных решений, позволяют улучшить своевременную диагностику АЗ у пациентов, у которых риск наличия заболевания высок, но непосредственно диагноз, так и не установлен.

5. Персонализированный подход к ведению детей с аллергическими заболеваниями должен соответствовать современным клиническим рекомендациям, содержать требования регулярного мониторинга контроля заболевания, назначение адекватной терапии для сокращения временного периода до достижения контроля над заболеванием, своевременной маршрутизации пациента для коррекции/пересмотра терапии и стратегии лечения.

6. Внедрение пациент-ориентированного подхода в практику оказания медицинской помощи детям с аллергическими болезнями возможно при интеграции современных возможностей медицинских информационно-аналитических систем и новой модели взаимодействия врачей всех уровней здравоохранения в ежедневную клиническую практику.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, пунктам 2 «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 7 «Разработка методов и систем мониторинга, анализа, цифровизации процессов прогнозирования/моделирования изменений состояния здоровья детей с использованием искусственного интеллекта и нейросетей» направлений исследований и 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.

Степень достоверности и апробация результатов

В диссертационной работе теория построена на основе существующей доказательной базы о качестве, эффективности и безопасности медицинской помощи детскому населению с аллергическими заболеваниями, оказываемой в строгом соответствии с современными регулирующими документами, представленными в доступных источниках, имеющихся данных о возможностях современных интернет-технологий и интеллектуальной обработки данных.

Основные результаты проведенного исследования базируются на достаточной выборке пациентов, обоснованы выбранными инструментами оценки и имеющейся доказательной

базой; полученными результатами экспериментов и апробации научно обоснованных моделей и алгоритмов.

Материалы диссертационного исследования доложены на следующих научных конференциях:

- The European Respiratory Society Congress (15–19.09.2018, г. Париж, Франция);
- The European Academy of Allergy and Clinical Immunology Digital Congress (06–08.06.2020, г. Лондон, Великобритания);
- The European Respiratory Society Congress (07–09.09.2020, г. Вена, Австрия);
- II Съезд детских врачей Московской области с международным участием (16–18.09.2021, г. Москва);
- XIX Съезд педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (05–07.03.2022, г. Москва);
- III Съезд детских врачей Московской области с международным участием (07–08.09.2022, г. Москва);
- XXIV Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (03–05.03.2023, г. Москва);
- IV Всероссийский конгресс с международным участием «5П Детская медицина. Инновации в медицине сегодня — здоровое поколение завтра» (21–23.03.2023, г. Москва);
- The European Academy of Allergy and Clinical Immunology Digital Congress (09–11.06.2023, г. Гамбург, Германия);
- IV Съезд детских врачей Московской области с международным участием «Педиатрия как искусство» (06–08.09.2023, г. Москва);
- XXV Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (01–03.03.2024, г. Москва);
- V Всероссийский конгресс с международным участием «5П Детская медицина. Здоровый ребенок – миссия выполняема» (27–29.03.2024, г. Москва);
- Первый межрегиональный конгресс по аллергологии и иммунологии с международным участием (10–11.10.2024, г. Москва);
- XXVI Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (28.02–02.03.2025, г. Москва).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 6 от 28 февраля 2025 года).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения диссертационного исследования внедрены в практическую работу пульмонологического отделения Клиники детских болезней Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 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).

Личный вклад автора

Основной объем работ на всех этапах диссертации автором выполнен лично: анализ литературных источников и подготовка обзора литературы, постановка цели и формулирование задач исследования, построение программы исследования и выявление методов, позволяющих точно решить поставленные задачи, проведение мониторинга и апробация разработанных систем, статистическая обработка полученных данных и их интерпретация, научное обоснование и обобщение полученных результатов, подготовка основных публикаций по теме диссертации, представление результатов исследования на конференциях. Доля личного участия в работах по теме исследования, опубликованных в соавторстве, составляет 90%; в публикациях использованы результаты собственных исследований. Автором лично осуществлено оформление автореферата и диссертации.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 18 печатных работ, в том числе 2 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень 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.

Структура и объем работы

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Диссертационная работа основана на эпидемиологических, клинико-лабораторных, генетических данных пациентов, прикрепленных к четырем АПЦ ЦАО г. Москвы с 2020 и по 2023 годы. Генетические исследования с применением полноэкзомного секвенирования и биоинформатического анализа *in silico* проводились в ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», г. Санкт-Петербург. Проводилось экспериментальное подтверждение разработанных алгоритмов, моделей и систем, исследовались методы интеллектуального анализа текстов. Использовалась обезличенная выкопировка и обработка данных из медицинской документации (история болезни форма 003/у).

В соответствии с поставленными задачами исследование было проведено в несколько этапов. Согласно дизайну работы на каждом этапе решались конкретные, поставленные в исследовании задачи.

Для решения поставленной на первом этапе задачи был проведен анализ установленных диагнозов бронхиальной астмы и своевременности постановки диагноза у детей в условиях амбулаторно-поликлинических центров. Проанализировано наличие коморбидных заболеваний (аллергический ринит, полиноз, атопический дерматит) у детей с БА в разных возрастных периодах в качестве вероятной причины гиподиагностики и некорректного отражения распространенности АЗ.

Использовались агрегированные данные статистической (годовой) отчетности по заболеваемости по обращаемости из отчетной формы ФСН № 12 с приложениями за трехлетний период (январь 2020 — декабрь 2022 г.) по астме, астматическому статусу (J45, J46). Рассчитанное прикрепление (охват) детского населения к поликлинической медицинской организации (соотношение количества телефонограмм из роддомов в поликлинику по месту прописки и числа новорожденных, прикрепившихся к АПЦ) по данным за 2022 г. составило 87%; полученный показатель (с учетом естественной миграции населения мегаполиса в 10–15%) позволяет считать результаты релевантными для округа. Среди 98 499 ребенка, прикрепленных к АПЦ, количество детей с верифицированным диагнозом «бронхиальная астма» (графа «заболеваемость», в которой фиксируются как вновь возникшие, так и ранее существовавшие случаи по данной нозологии, по поводу которых были обращения в данном календарном году) составило 1111 (1,1%) (Таблица 1). Медиана возраста детей с впервые выставленным (верифицированным) диагнозом «бронхиальная астма» в 2020 г. составила 9,9 лет, в 2021 г. — 10,3 года, в 2022 г. — 12 лет (табл. 1); при этом во всех АПЦ количество выставленных диагнозов в разные годы значимо не отличалось.

Таблица 1 – Средний возраст детей с бронхиальной астмой по данным ФСН № 12 за 2020-2022 гг

Показатель		Все дети	2020	2021	2022	Диагноз был выставлен до 2020 г.	P-value
<i>n</i>		1111	128	145	397	440	
Возраст, Median [Q ₁ ; Q ₃]		11,1[8,0; 14,2]	9,9[6,8; 12,4]	10,3 [7,1; 13,1]	12,0 [9,0; 14,9]	11,0 [7,9; 14,9]	< 0,001
Пол, <i>n</i> (%)	девочки	317 (28,5)	41 (32,0)	42 (29,0)	103 (25,9)	131 (29,8)	0,491
	мальчики	794 (71,5)	87 (68,0)	103 (71,0)	294 (70,1)	309 (70,2)	

На основании выявленных в периоде 2020-2022 гг. тенденций к росту как числа впервые установленных диагнозов БА, так и возраста пациентов, которым данный диагноз был установлен, был проведен углубленный ретроспективный анализ электронных медицинских карт (ЭМК) 397 детей, диагноз бронхиальная астма которым был впервые выставлен в 2022 году. Медиана возраста детей составила 12,0 [9,0; 14,9] лет, из них девочек - 103 (26%), мальчиков - 294 (74%) (табл. 6). В общей выборке из 397 детей с БА легкое течение у 138 детей (34,76%); среднетяжелое течение у 212 детей (53,4%) , тяжелое течение – 47 детей (11,8%) (Рисунок 1).

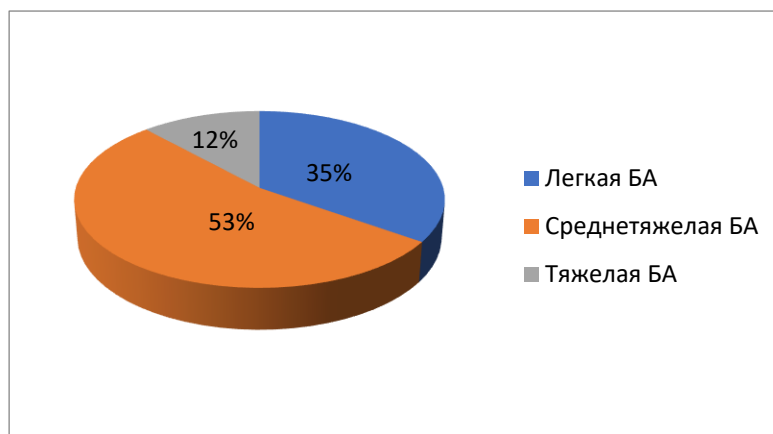


Рисунок 1 – Распределение детей в зависимости от тяжести БА (в % в период 2020-2022 гг.)

При анализе данных анамнеза сформированной когорты было установлено, что отягощенная наследственность по atopическим заболеваниям (аллергический ринит, atopический дерматит, бронхиальная астма) по годам существенно не отличалась и в целом по материнской линии выявлена у 34%, по линии отца – 18%, у обоих родителей – 9% и не отягощена у 7% детей. (Рисунок 2.)

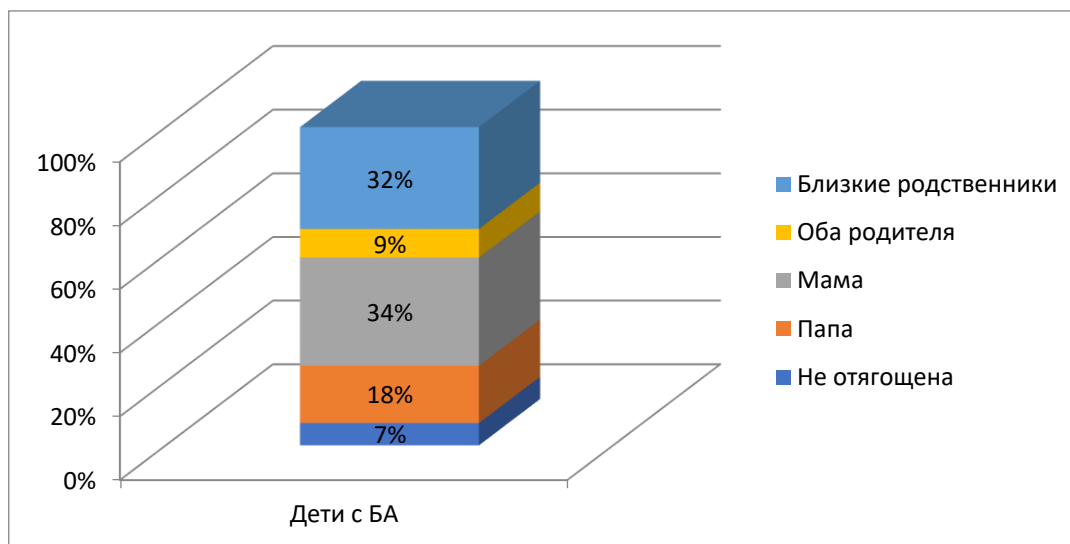


Рисунок 2 – Отягощенная наследственность по atopическим заболеваниям

У большинства детей всех возрастов преобладала сенсibilизация к бытовым аллергенам. У детей до 4 лет, наряду с бытовой сенсibilизацией, в 36% случаев отмечена также пищевая сенсibilизация, которая была самой высокой по сравнению с другими возрастными периодами. Отмечена прямая корреляция увеличения сенсibilизации к бытовым и пыльцевым аллергенам с возрастом ребенка ($p < 0,05$). В исследуемой группе детей с БА распространенность сенсibilизации увеличивается с детского и до подросткового возраста, при этом паттерны сенсibilизации различались в зависимости от возрастной группы. Первые проявления бронхиальной обструкции возникли в возрасте 3-х лет [1;7]. Однако диагноз БА у этих детей верифицирован в возрасте 12,0 [9,0; 14,9] лет. (Рисунок 3).

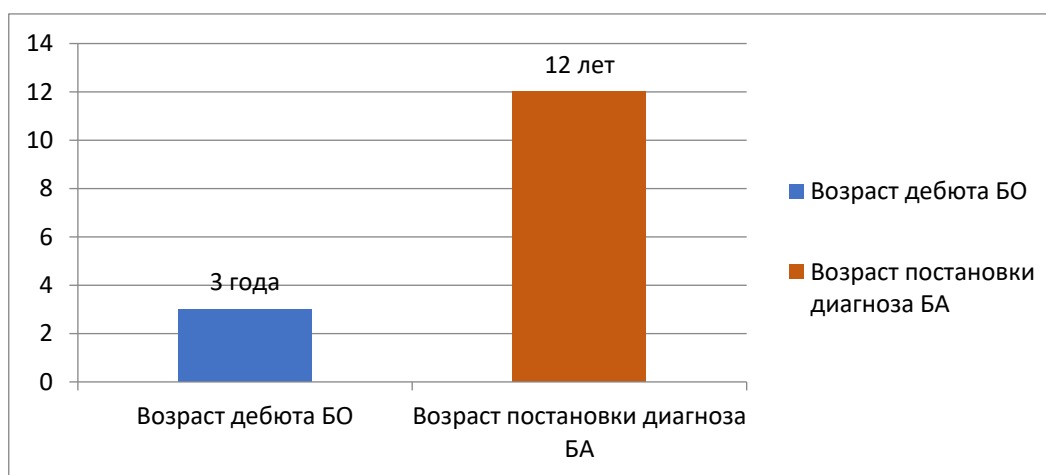


Рисунок 3 – Возраст первых проявлений бронхиальной обструкции и возраст постановки диагноза бронхиальной астмы у детей

Результаты углубленного анализа когорты детей с БА, которым диагноз впервые был выставлен в 2022 году показали, что у детей с проявлениями бронхообструкции, отягощенной наследственностью по atopическим 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. Это может быть обусловлено как недостаточной настороженностью педиатров, поздним направлением к профильному специалисту (аллергологу), несовершенством алгоритмов маршрутизации между различными уровнями здравоохранения, так и сложностью диагностики аллергических заболеваний. Полученные результаты послужили основанием для реализации дальнейших этапов работы, поиска причин поздней диагностики БА и возможных решений выявленной проблемы.

Дополнительным фактором, создающим трудности статистического учета и достоверной оценки распространенности аллергических заболеваний в общей популяции, включая 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 и анализа электронных медицинских карт 970 детей в возрасте с 0 до 18 лет с верифицированным диагнозом БА. Было изучено сочетание БА с другими АЗ в разных возрастных периодах у детей.

Таблица 2 – Сочетание различных аллергических заболеваний у детей с БА и распределение по возрастам

Показатель	Все дети (N=970) ¹	0 - 4, N = 22 ¹	5 - 9, N = 226 ¹	10 - 14, N = 420 ¹	15 - 18, N = 302 ¹	p-value ²	q-value ³
Атопический дерматит						0.353	0.877
наличие	34 / 970 (3.5%)	1 / 22 (4.5%)	11 / 226 (4.9%)	15 / 420 (3.6%)	7 / 302 (2.3%)		
отсутствие	936 / 970 (96%)	21 / 22 (95%)	215 / 226 (95%)	405 / 420 (96%)	295 / 302 (98%)		
Аллергический ринит						0.805	>0.999
наличие	173 / 970 (18%)	2 / 22 (9.1%)	40 / 226 (18%)	75 / 420 (18%)	56 / 302 (19%)		
отсутствие	797 / 970 (82%)	20 / 22 (91%)	186 / 226 (82%)	345 / 420 (82%)	246 / 302 (81%)		
Поллиноз						<0.001	<0.001
наличие	89 / 970 (9.2%)	0 / 22 (0%)	26 / 226 (12%)	51 / 420 (12%)	12 / 302 (4.0%)		

Продолжение Таблицы 2

Отсутствие	881 / 970 (91%)	22 / 22 (100%)	200 / 226 (88%)	369 / 420 (88%)	290 / 302 (96%)		
Крапивница						>0.999	>0.999
наличие	4 / 970 (0.4%)	0 / 22 (0%)	1 / 226 (0.4%)	2 / 420 (0.5%)	1 / 302 (0.3%)		
отсутствие	966 / 970 (100%)	22 / 22 (100%)	225 / 226 (100%)	418 / 420 (100%)	301 / 302 (100%)		
¹ n / N (%)							
² Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test							
³ False discovery rate correction for multiple testing							

Полученные данные о сочетании бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний в разные возрастные периоды имеют и некоторые особенности. Так, в возрасте до 4 лет БА сочетается с аллергическим ринитом (АР) и атопическим дерматитом (АД), с 5 до 9 лет – наряду с АД и АР, появляется еще и поллиноз и крапивница, и далее эта тенденция сохраняется до 18 лет (Таблица 2).

Таким образом, показано, что у детей с БА наибольшее количество коморбидных патологий отмечается в старшем возрасте.

Полученные результаты анализа сочетания аллергических заболеваний в разные возрастные периоды у пациентов с бронхиальной астмой могут являться вероятной причиной гипо и/или отсроченной диагностики и некорректного отражения аллергических заболеваний в статистических формах учета и недостаточного понимания взаимосвязи коморбидных заболеваний и роли каждого заболевания в аллергическом процессе. Кроме того, в аллергологии существуют заболевания, которые могут маскироваться схожими клиническими проявлениями и диагностика которых требует не стандартного подхода. К таким нозологиям относится наследственный ангиоотек, для верификации диагноза которого требуется, в том числе, углубленное генетическое обследование с последующим анализом значимости обнаруженных мутаций.

Результаты исследования НАО с применением полногеномного секвенирования и биоинформатического анализа *in silico*

На втором этапе исследования на примере пациентов с рецидивирующими ангиоотеками показана эффективность новейших методов молекулярно-генетического обследования и применения биоинформатического анализа *in silico* для постановки диагноза НАО с нормальным уровнем C1 ингибитора в случаях, не подходящих для стандартных алгоритмов диагностики.

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 С1 ингибитора и их потенциальной патогенности.

Среди представленных образцов один был получен от **пациентки 14 лет** (на момент начала обследования), у которой впервые при анализе результатов полноэкзомного секвенирования была выявлена ранее не описанная миссенс-мутация NC_000010.10:g.95093020C>T в 42 экзоне гена *MYOF* (изоформа А). Мутация приводит к замене аргинина на глутамин в 1590 позиции (p.Arg1590Gln, rs201619869). Пациентка является носителем мутации в гетерозиготном состоянии, частота встречаемости мутации в популяции, согласно базам данных NCBI, составляет 0,00006. патогенетической значимости в патогенезе НАО. При анализе тканевой специфичности с использованием ProteinAtlas, наибольшая выраженность экспрессии РНК *MYOF* и белка показана в коже, проксимальном отделе ЖКТ (включая пищевод, слюнные железы), органах репродуктивной системы. По результатам анализа с использованием всех трех веб-ресурсов миссенс-мутация NC_000010.10:g.95093020C>T в гене *MYOF* была определена как патогенетически значимая. Оценка прогноза для PolyPhen-2 составила HumVar = 0.953 и HumDiv = 1.000, для PhD-SNPg = 0,967. Новая миссенс-мутация NC_000010.10:g.95093020C>T (p.Arg1590Gln) даже в гетерозиготном состоянии может рассматриваться как патогенная у лиц с клиническими симптомами НАО. (Печникова Н.А., Останкова Ю.В., Сайтгалина М.А., Бебяков А.М., Денисова А.Р., Тотолян А.А., 2023).

Анализ образцов, полученных от двух не родственных пациентов у **девочки 13 лет и мальчика 2-х лет** со сходными проявлениями заболевания: локализация отека преимущественно губ и языка, периодически боли в животе, нарушения стула, проявления хейлита и сходные структурные изменения слизистой губ. 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. Частота встречаемости данной аминокислотной замены в общемировой популяции по данным NCBI составляет 0,019, в европейской популяции – 0,013 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs17876030>). (Reference SNP (rs) Report. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs17876030> (Дата обращения: 19.04.2025)).

Первоначальные выводы из SNAP2 предполагали, что мутация может быть нейтральной. Однако, учитывая оценку SNAP2 -19 в сочетании с ожидаемой точностью 57%, мы предполагаем, что миссенс-мутация может оказаться патогенной. Для более глубокого, более детального анализа влияния миссенс-мутации на белок был использован веб-инструмент MutationTaster. Согласно прогнозам MutationTaster, эти изменения в сайте сплайсинга при введении миссенс-мутации влияют на позицию геномной ДНК 4760 на стыке экзон-интрон

(cugc|GACG), что приводит к увеличению Асс (оценка Mutation Taster: дикий тип 0,56, мутантный тип 0,77). На основании этого анализа наблюдаемые модификации могут усиливать активность экзона 7, в котором была идентифицирована миссенс-мутация. Эта амплификация имеет потенциальные последствия для альтернативных механизмов сплайсинга, что приводит к ряду результатов, таких как производство aberrантных транскриптов мРНК, изменения стабильности мРНК и генерация различных изоформ белка, некоторые из которых могут быть нефункциональными или демонстрировать измененные функции. (Chen K., Dai X., Wu J., 2015)

Примечательно, что следует отметить результаты влияния миссенс-мутации на другие позиции белка, что может привести к возможной потере функции некоторых регионов. В частности, наши наблюдения указывают на изменения в таких важных доменах, как Kringle (217–295), Pro-rich (296–349) и в позиции 328, в которой мутации связаны с НАО с нормальным уровнем С1 ингибитора. (Banday A.Z., Kaur A., Jindal A.K., et al., 2019).

Кроме того, консолидированное представление патогенности мутации, полученное с помощью различных платформ, таких как PhD-SNP, PolyPhen-2, PROVEAN, Mutpred2, SNAP2, MutationTaster и I-Mutant Disease (Рисунок 4), 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. Потенциальное воздействие мутации еще больше усиливается ее положением в домене EGF-like 2 и ее предполагаемым воздействием на структуру белка, возможно, влияющим на его стабильность и функциональную активность. Кроме того, биоинформатические инструменты значительно ускорили анализ, продемонстрировав свою перспективность в выявлении и понимании патогенных мутаций, особенно в редких случаях, подобных этим. Таким образом, эти результаты подчеркивают предположительно патогенную природу мутации и подчеркивают необходимость ее будущих углубленных клинических исследований.

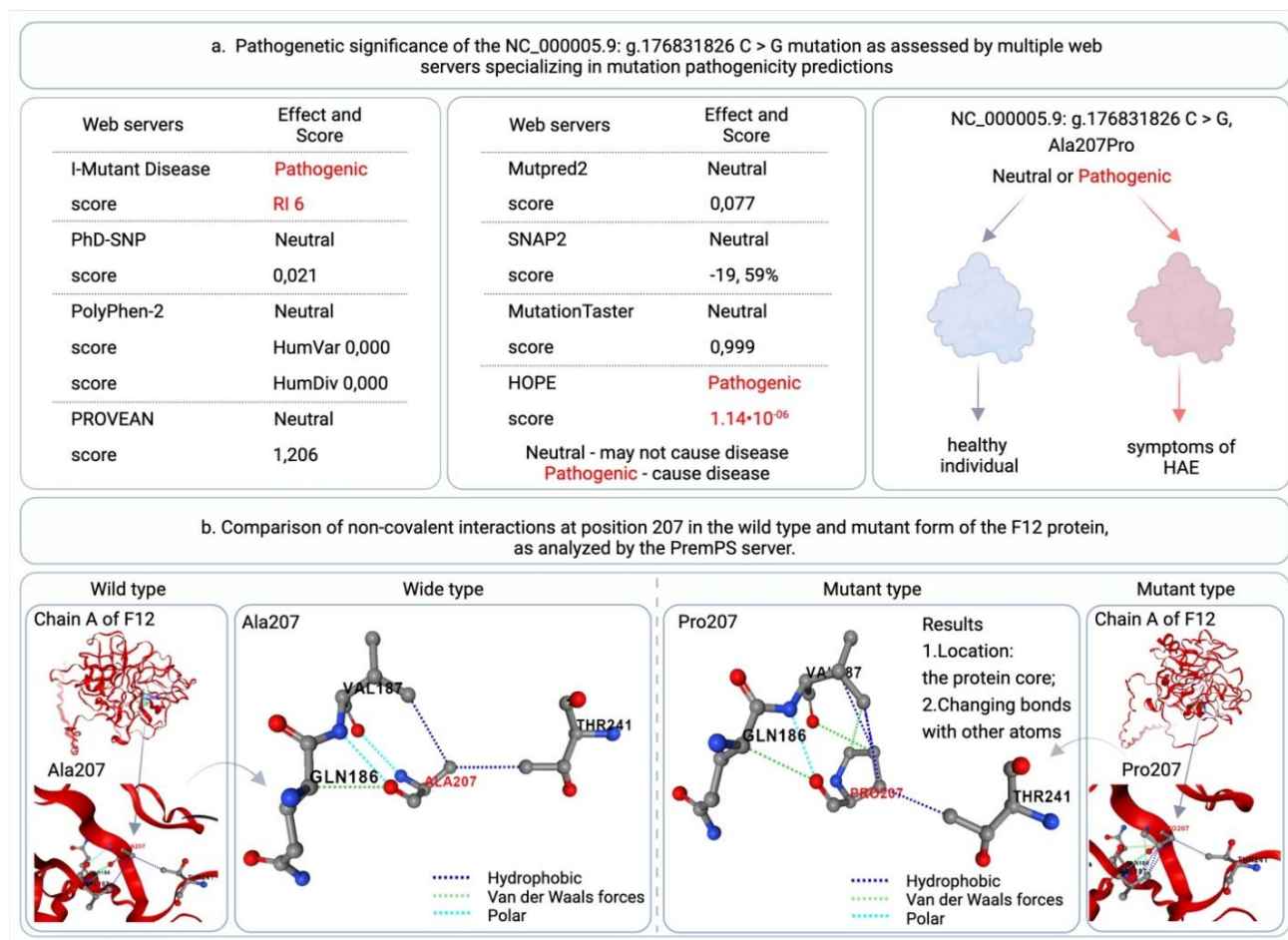


Рисунок 4 – Анализ патогенности миссенс-мутации и визуализация нековалентных взаимодействий в мутировавшей области белка F12: (а) Оценка патогенной значимости выявленной мутации в гене F12 с использованием множественных инструментов биоинформатического прогнозирования; (б) Визуализация изменений межатомных взаимодействий при появлении Ala207 (аланин в позиции 207) для дикого типа и Pro207 (пролин в позиции 207) для мутантного типа в белке F12. Связи: гидрофобные (темно-синие), силы Ван-дер-Ваальса (зеленые), полярные (светло-голубые)

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. Интересно, что, несмотря на отсутствие родственных связей, миссенс-мутации NC_000016.9:g.1962132G>A и NC_000016.9:g.1962046C>T представлены у двух пациентов, а миссенс-мутация NC_000016.9:g.1961674G>C у трех пациентов, причем в одном случае замена в гомозиготной форме (Таблица 3).

С помощью веб-ресурсов HOPE и MutationTaster2021 были получены прогностические данные о потенциальном влиянии выявленных аминокислотных замен на структуру и функцию белка на основании информации о локализации исследуемых позиций, а также различий аминокислот в норме и при замене. Миссенс-мутации NC_000016.9:g.1962132G>A, p.A163V и NC_000016.9:g.1962046C>T, p.A192T потенциально способны приводить к потере

функциональной активности люминального домена и, соответственно, модификациям в строении белка, изменениям сайта сплайсинга, изменениям функции белка.

Таблица 3 – Выявленные миссенс-мутации в гене HS3ST6 у пациентов с симптомами наследственного ангиоотека

Пациент	Мутация	Частота встречаемости в мире	ClinVar	Носительство
1 ♀	NC_000016.9:g.1962132G>A, p.A163V	0,34966	rs8055325	Гетерозигота
	NC_000016.9:g.1961674G>C, p.L316V	0,52666	rs337285	Гомозигота
3 ♂	NC_000016.9:g.1962046C>T, p.A192T	0,34778	rs1742399	Гетерозигота
	NC_000016.9:g.1962132G>A, p.A163V	0,34966	rs8055325	Гетерозигота
9 ♂	NC_000016.9:g.1961674G>C, p.L316V	0,52666	rs337285	Гетерозигота
12 ♂	NC_000016.9:g.1962024G>A, p.P199L	0,00194	rs189679573	Гетерозигота
14 ♂	NC_000016.9:g.1961674G>C, p.L316V	0,52666	rs337285	Гетерозигота

Мутация NC_000016.9:g.1961674G>C, p.L316V может изменять функцию белка за счет влияния на взаимодействие доменов. Только мутация NC_000016.9:g.1962024G>A, p.P199L локализована в высоко-консервативном регионе, за счет чего может стать причиной изменения конформации и повреждения белка, а также нарушения взаимодействия с другими молекулами или другими частями белка.

Оценка влияния точечных мутаций на стабильность белка

Согласно анализу влияния мутаций с использованием веб-приложений MUpro и I-Mutant Suite, все обнаруженные аминокислотные замены приводят к снижению стабильности белка, при этом значимое снижение показано для миссенс-мутаций NC_000016.9:g.1962046C>T и NC_000016.9:g.1962024G>A (Таблица 3).

Оценка патогенетической значимости точечных мутаций

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

При использовании веб-ресурса I-Mutant Disease показано, что мутации NC_000016.9:g.1962132G>A и NC_000016.9:g.1962024G>A могут стать причиной развития НАО. Однако, согласно результатам анализа с помощью PolyPhen-2, патогенетически значимой является только миссенс-мутация NC_000016.9:g.1962024G>A. По данным PROVEAN, заболевание могут вызвать миссенс-мутации NC_000016.9:g.1962132G>A и NC_000016.9:g.1962024G>A. В то же время, по прогнозам MutationTaster2021 аминокислотные замены NC_000016.9:g.1961674G>C, NC_000016.9:g.1962046C>T и NC_000016.9:g.1962024G>A не имеют патогенетического характера.

Визуализация третичной структуры белка HS3ST6 с помощью ресурса PyMol, а также данные базы UniProt позволили определить, какие именно отделы белка затрагивают обнаруженные мутации. Данные визуализации α и β -спиралей представлены на Рисунок 5.

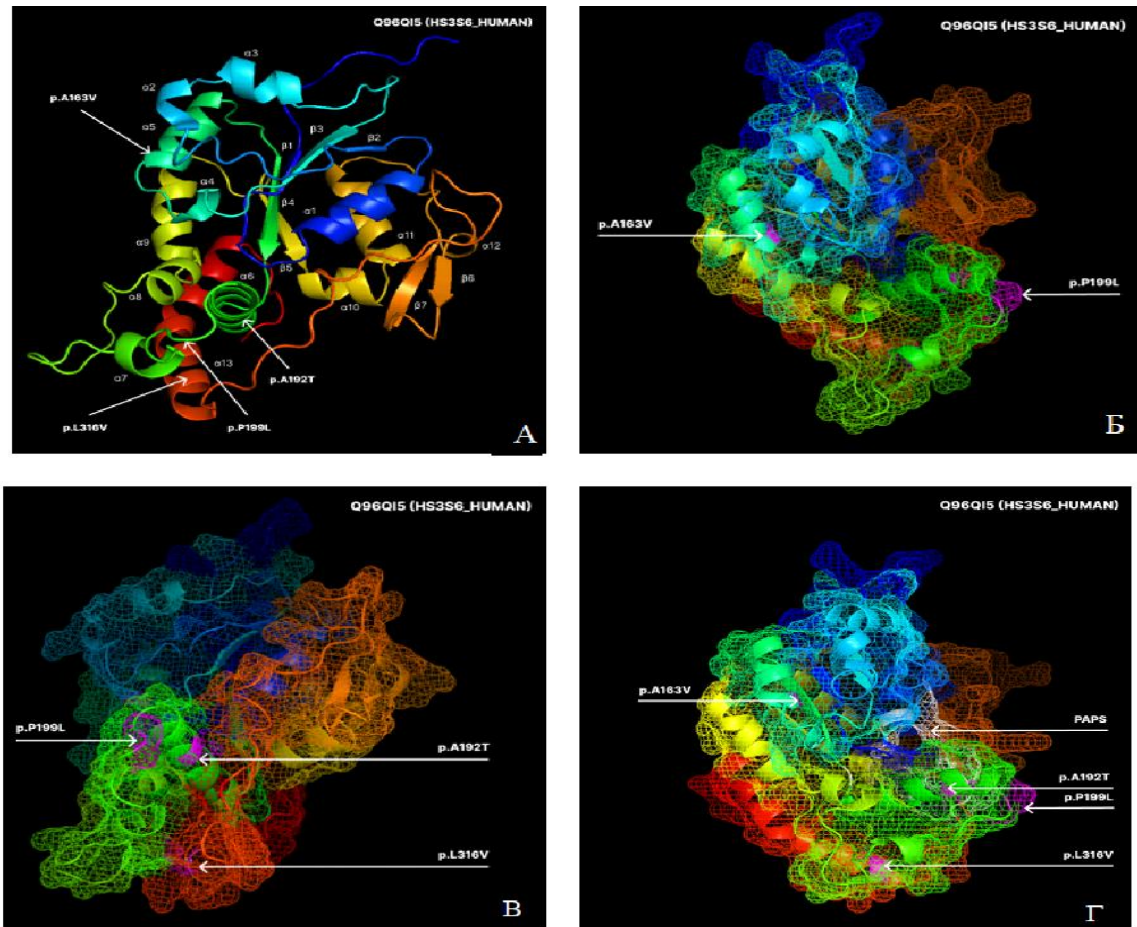


Рисунок 5 – А. Третичная структура белка Q96QI5 (HS3ST6_HUMAN), указаны точки локализации выявленных мутаций. Б. Локализация потенциально патогенетически значимых миссенс-мутаций p.A163V и p.P199L. В. Локализация условно нейтральных миссенс-мутаций p.A192T и p.L316V. Г. Локализация выявленных мутаций и PAPS в белке HS3ST6

Согласно полученным результатам (база данных UniProt, <https://www.uniprot.org/>)[297], для белка HS3ST6 характерны несколько неупорядоченных регионов (1-21, 55-85 аминокислотные позиции) и регионов, отвечающих за связывание с субстратом (122-128, 153-156 и 220-221 позиции). Кроме того, аминокислотные позиции 100-104, 181 и 189 взаимодействуют с 3'-фосфо-5'-аденилсульфатом (PAPS) и играют важную роль в физиологически нормальном функционировании белка.

Предполагается, что миссенс-мутации NC_000016.9:g.1962132G>A (p.A163V), NC_000016.9:g.1962046C>T (p.A192T) и NC_000016.9:g.1962024G>A (p.P199L) участвуют в патогенезе НАО по различным сценариям, связанным с нарушением О-сульфирования гепарансульфата.

Таким образом, мы считаем, что мутации NC_000016.9:g.1962132G>A (p.A163V) задействована в патогенезе НАО за счет косвенного или опосредованного нарушения О-

сульфирования гепарансульфата непосредственно внутри белка (Рисунок 5Б). Мутация NC_000016.9:g.1962024G>A (p.P199L), по всей видимости, приводит к развитию заболевания за счет нарушения контакта или объединения с гепарансульфатом SDC2 (Рисунок 5В). При мутации NC_000016.9:g.1962046C>T (p.A192T) дестабилизация 192 аминокислотной позиции рядом с PAPS, может способствовать срыву О-сульфирования гепарансульфата за счет нарушения функциональной активности белка и, соответственно, катализа переноса сульфогруппы на гепарансульфат синдекана 2 (Рисунок 5Г). Во всех трех случаях представляется возможным формирование патологии в связи с нарушением этапов О-сульфирования гепарансульфата синдекана 2. Впервые 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. Миссенс-мутации NC_000016.9:g.1962132G>A (p.A163V) и NC_000016.9:g.1962046C>T (p.A192T) могут рассматриваться как условно патогенетически значимые у лиц с симптоматикой НАО, но требуют более глубокого исследования участия в патогенезе заболевания (Печникова Н.А., Останкова Ю.В., Сайтгалина М.А., Бебяков А.М., Денисова А.Р., Подчерняева Н.С., Тотолян А.А., 2023).

Учитывая, что методы *in silico* открывают новые возможности оценки патогенетической значимости мутаций, применение биоинформатического анализа может способствовать детальному исследованию наследственного ангиоотека. Биоинформационный анализ показал глубокую взаимосвязь между уровнями эстрогена, генетическими мутациями и сложным путем брадикинина в запуске проявлений НАО. Полученные нами данные показывают, что редкие мутации в генах *F12*, *MYOF*, *HS3ST6*, могут быть задействованы в патогенезе НАО и могут провоцировать отеки за счет повышенного релиза брадикинина. Кроме того, обнаруженная нами новая миссенс-мутация NC_000010.10:g.95093020C>T (p.Arg1590Gln) в гене *MYOF* даже в гетерозиготном состоянии может рассматриваться как патогенная у лиц с клиническими симптомами НАО (Печникова Н.А., Останкова Ю.В., Сайтгалина М.А., Бебяков А.М., Денисова А.Р., Тотолян А.А., 2023).

Анализ возможностей использования функционала МИС для оценки /мониторинга заболеваемости аллергических болезней у детей.

Традиционным источником информации для изучения заболеваемости в России является форма федерального статистического наблюдения №12 (ФСН №12), сведения из которой уже были проанализированы на первом этапе исследования. В тоже время продолжается активное внедрение медицинских информационных систем (МИС), которые объединяют электронные медицинские карты, данные лабораторных и инструментальных исследований, систему поддержки принятия врачебных решений и многое другое в зависимости от региона и страны. В Москве создан и внедрен во все городские амбулаторно-поликлинические центры, городские

больницы, станции скорой медицинской помощи и ряд других городских медицинских организаций централизованный программный продукт — единая медицинская информационно-аналитическая система (ЕМИАС) (под ред. Аксеновой Е.И., 2020; Berglund A., Ornstrup M.J., Lind-Holst M., et al., 2023).

Для анализа возможных причин выявленных на первом этапе низких цифр по заболеваемости (по обращаемости) по аллергическим заболеваниям из учетной формы ФСН №12 и для решения задач следующего этапа, были проанализированы методологии сбора медицинской информации, поступающей от педиатров и узких специалистов в медицинские базы данных. В дальнейшем, был проведен сравнительный анализ заболеваемости аллергическими патологиями по реестрам аллергологов и педиатров из единой медицинской информационно-аналитической системы (на примере г. Москвы) с данными из ФСН №12 и возможная зависимость полученных данных от методики сбора первичной информации и ее обработки в различных формах статистического учета.

Результаты:

Был проведен ретроспективный одномоментный анализ электронной медицинской документации из ЕМИАС пациентов детского возраста прикрепленных к двум АПЦ одного округа г. Москвы (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) и их сравнение с агрегированными сведениями статистической (годовой) отчетности по ФСН №12 тех же АПЦ.

В начале использовались агрегированные данные статистической (годовой) отчетности ФСН № 12 с приложениями за трехлетний период (январь 2020 — декабрь 2022 г.) по классу отдельных нозологий, относящихся к аллергическим болезням: аллергический ринит/поллиноз (J30.1); астма, астматический статус (J45, J46); атопический дерматит (L20, L20.8, L20.9, L24.9); пищевая аллергия (L27.2); крапивница (L50.0–L50.9); ангиоотек (T78.4).

Затем извлекались и анализировались сведения о пациентах из реестров наблюдения аллерголога-иммунолога и педиатра ЕМИАС в двух АПЦ за 2021 и 2022 гг. также по следующим нозологиям: аллергический ринит/поллиноз (J30.1–J30.4); астма, астматический статус (J45, J46); атопический дерматит (L20); крапивница (L50.0–L50.9); ангиоотек (T78.4);

Все сведения о пациентах анализировали в деперсонализированном виде.

Далее проведен их сравнительный анализ.

По данным ФСН №12 среди 60 851 ребенка, прикрепленного к двум АПЦ, количество детей с верифицированным диагнозом «бронхиальная астма» составило 619 (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение детей с бронхиальной астмой разных возрастов по полу в двух АПЦ г. Москвы (данные ФСН № 12)

Показатель	Характеристика показателя	Все дети	Возраст, лет				P-value
			0–4	5–9	10–14	15–18	
n(%)		60 851 (100)	11 542 (19)	21 095 (34,7)	16 943 (27,8)	9 11 24 (18,5)	
Пол, n (%)	Девочки	32 446 (53,3)	6696 (58,0)	10 922 (51,8)	8594 (50,7)	6225 (55,3)	< 0,001
	Мальчики	28 405 (46,7)	4846 (42,0)	10 173 (48,2)	8349 (49,3)	5024 (44,7)	
Учреждение, n (%)	АПЦ 1	32 446 (53,3)	4705 (40,8)	12 164 (57,7)	8090 (47,7)	7470 (66,4)	< 0,001
	АПЦ 2	28 405 (46,7)	6837 (59,2)	8931 (42,3)	8853 (52,3)	3779 (33,6)	
Астма, n (%)	наличие	619 (1,0)	43 (0,4)	217 (1,0)	271 (1,6)	88 (0,8)	< 0,001
	отсутствие	60 232 (99,0)	11 521 (99,8)	20 878 (99,0)	16 672 (98,4)	11 161 (99,2)	

Заболеваемость детей аллергическими болезнями в зависимости от возраста по ФСН № 12 (от общего числа детей данного возраста) составила: бронхиальная астма до 4 лет — 0,4%, 5–9 лет — 1%, 10–14 лет — 1,6%, 15–18 лет — 0,8%; АР до 4 лет — 0,1%, 5–9 лет — 1,7%, 10–14 лет — 2,4%, 15–18 лет — 2%; атопический дерматит до 4 лет — 0,3%, 5–9 лет — 0,3%, 10–14 лет — 0,2%, 15–18 лет — 0,2%; крапивница до 4 лет — 0,7%, 5–9 лет — 0,7%, 10–14 лет — 0,6%, 15–18 лет — 0,3%; ангиоотеки до 4 лет — 0%, 5–9 лет — 0%, 10–14 лет — 0%, 15–18 лет — 0%; пищевая аллергия до 4 лет — 0,6%, 5–9 лет — 0,5%, 10–14 лет — 0,2%, 15–18 лет — 0,2%. Кроме того, нами проанализировано и распределение аллергических болезней по возрастам из ФСН № 12 от общего числа выставленных диагнозов (Рисунок 6).

Наибольшее количество пациентов с аллергическими нозологиями отмечено: аллергический ринит в возрасте 10-14 лет; атопический дерматит в возрасте 5-9 лет; бронхиальная астма 10-14 лет; крапивница 5-9 и 10-14; пищевая аллергия 5-9 лет.

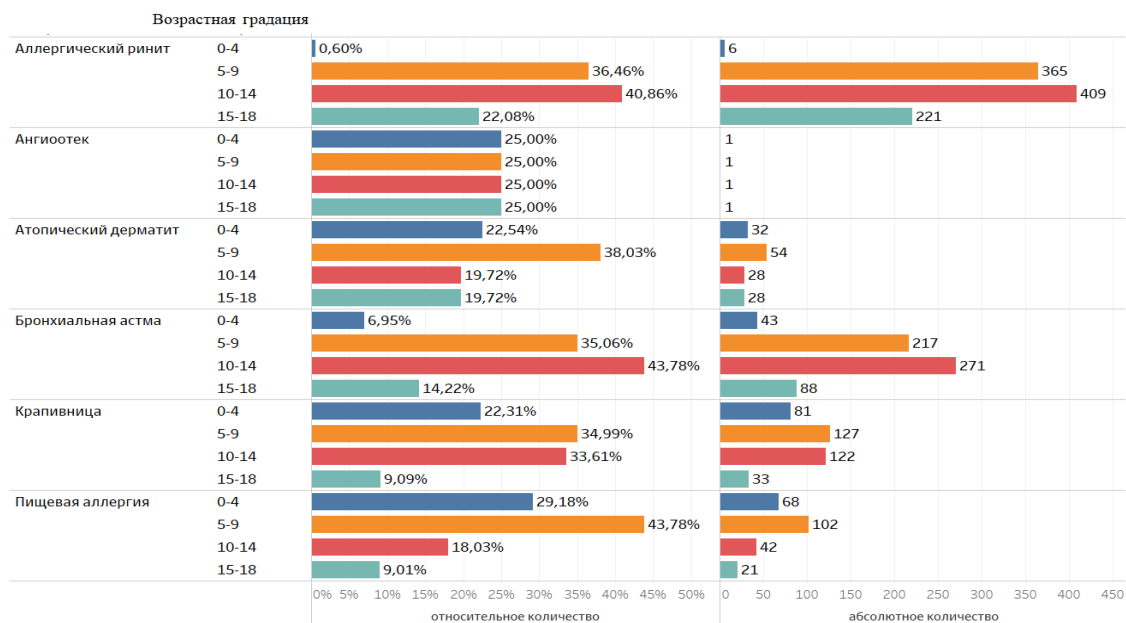


Рисунок 6 – Распределение аллергических болезней по возрастам из ФСН № 12 г. нескольких АПЦ г. Москвы (от общего числа выставленных диагнозов)

По данным ЕМИАС двух АПЦ в реестр наблюдения аллерголога-иммунолога было включено 1444 ребенка с различными аллергическими болезнями (Таблица 5).

Таблица 5 – Данные реестра ЕМИАС (группа наблюдения пациентов с аллергическими болезнями) у аллерголога

Данные по группе наблюдения у аллерголога		Все дети	АПЦ 1	АПЦ 2	P-value
N		1442	798	644	
Пол, n (%)	Ж	558 (38,7)	294 (36,8)	264 (41,0)	0,120
	М	884 (61,3)	504 (63,2)	380 (59,0)	
Бронхиальная астма, n(%)	наличие	91 (6,3)	54 (6,8)	37 (5,7)	0,494
	отсутствие	1351 (93,7)	744 (93,2)	607 (94,3)	
Аллергический ринит, n (%)	наличие	1059 (73,4)	699 (87,6)	360 (55,9)	< 0,001
	отсутствие	383 (26,6)	99 (12,4)	284 (44,1)	
Атопический дерматит, n (%)	наличие	345 (23,9)	82 (10,3)	263 (40,8)	< 0,001
	отсутствие	1097 (76,1)	716 (89,7)	381 (59,2)	
Крапивница, n (%)	наличие	33 (2,3)	17 (2,1)	16 (2,5)	0,787
	отсутствие	1409 (97,7)	781 (97,9)	628 (97,5)	
Ангиоотек, n (%)	наличие	16 (1,1)	11 (1,4)	5 (0,8)	0,405
	отсутствие	1426 (98,9)	787 (98,6)	639 (99,2)	

Продолжение Таблицы 5

Возрастная группа, n (%)	0–4	185 (12,8)	82 (10,3)	103 (16,0)	0,007
	5–9	606 (42,0)	357 (44,7)	249 (38,7)	
	10–14	469 (32,5)	259 (32,5)	210 (32,6)	
	15–18	182 (12,6)	100 (12,5)	82 (12,7)	

При этом в реестр ЕМИАС профильного специалиста аллерголога-иммунолога не была включена такая нозология, как бронхиальная астма; отсутствуют диагнозы, соответствующие пищевой аллергии (L27.2 – дерматит, вызванный съеденной пищей и T78.1 - другие проявления патологической реакции на пищу). Пациенты с диагнозом «бронхиальная астма» на момент исследования попадали в реестр врача аллерголога-иммунолога, только если указанный диагноз— сопутствующий.

Так, по ФСН №12 среди 60 851 ребенка, прикрепленного к двум АПЦ, количество детей с верифицированным диагнозом «бронхиальная астма» составило 619. В то же время, количество детей с бронхиальной астмой, наблюдаемых педиатром (по данным реестра этого специалиста в ЕМИАС), составило 537 (Таблица 6).

Таблица 6 – Данные реестра ЕМИАС (группа наблюдения пациентов с бронхиальной астмой) у педиатра

Данные по группе наблюдения у педиатра		Все дети	АПЦ1	АПЦ2	P-value
n		537	293	244	
Пол, n (%)	Ж	113 (21,0)	76 (25,9)	37 (15,2)	0,003
	М	424 (79,0)	217 (74,1)	207 (84,8)	
Бронхиальная астма, n (%)		537 (100,0)	293 (100,0)	244 (100,0)	1,000
Возрастная группа, n (%)	0–4	7 (1,3)	5 (1,7)	2 (0,8)	0,051
	5–9	122 (22,7)	79 (27,0)	43 (17,6)	
	10–14	259 (48,2)	133 (45,4)	126 (51,6)	
	15–18	149 (27,7)	76 (25,9)	73 (29,9)	

При этом в системе ЕМИАС из 537 детей с диагнозом «бронхиальная астма» 91 ребенок все же числился в реестре наблюдения аллерголога, но только по причине наличия коморбидной патологии (относящейся по ранжированию системы ЕМИАС к аллергологическому профилю) (Таблица 5).

При сравнительном анализе данных ФСН № 12 и электронных карт пациентов в ЕМИАС (реестров наблюдения педиатров и аллергологов пациентов с аллергическими болезнями, кроме бронхиальной астмы) выявлены следующие различия: число пациентов с аллергическим

ринитом составило 1001 и 1059; с атопическим дерматитом — 142 и 345; с крапивницей — 363 и 33; с ангиоотеком — 4 и 16 соответственно. Пищевой аллергией страдали 233 ребенка по сведениям ФСН № 12, однако никто из них не числился в реестрах наблюдения специалистов в ЕМИАС. Значительно отличающиеся данные о распространенности аллергических заболеваний у детей из ФНС №12 и реестров наблюдения ЕМИАС вероятно, связаны с определенными особенностями учета данных как ФСН №12, так и ЕМИАС.

Резюме результата исследования:

Несмотря на установленное в исследовании расхождение результатов по данным официальных источников — ФСН №12 (зафиксированных по обращаемости диагнозов) и реестров педиатров и аллергологов в ЕМИАС, выявлена низкая частота верифицированных диагнозов аллергических заболеваний у детей в обоих случаях. Это подтверждает необходимость совершенствования инструментов своевременной диагностики аллергических заболеваний у детей в реальной клинической практике педиатра и аллерголога.

Разработка и интеграция в Систему простых алгоритмов верификации диагноза с использованием платформы и возможностей МИС (на примере ЕМИАС), даст педиатрам и врачам-аллергологам цифровые инструменты для своевременной диагностики АЗ и корректного учета заболеваний. Это явилось основанием для продолжения нашей работы и для решения выявленных проблем на предыдущих этапах.

Использование возможностей медицинской информационной системы на первом и втором уровнях системы здравоохранения.

Маршрутизация детей с аллергическими болезнями на современном этапе.

На сегодняшний день реализованная в ЕМИАС техническая возможность осуществления электронной маршрутизации пациентов от медицинских специалистов первого уровня к врачам второго и третьего уровней с предварительными и подтвержденными диагнозами, в том числе, с аллергическими заболеваниями довольно времязатратна. Практический опыт медицинских работников показывает, что при среднем нормативном времени приема пациента педиатром и аллергологом, установленном в большинстве АПЦ, продолжительностью в 12-15 минут, значительное время затрачивается на заполнение электронного направления, что сокращает фактическое взаимодействие врача с пациентом в рамках приема, а, следовательно, может снижать эффективность оказания медицинской помощи по БА, а также коморбидным заболеваниям. Сведения о длительности заполнения электронного направления в рамках приема были получены в ходе проведения соответствующего исследования – мониторинга тайминга.

В исследовании участвовали пять врачей-педиатров и один врач-аллерголог в течение 23 рабочих дней. Каждый врач в течение дня фиксировал длительность (в секундах) заполнения электронных направлений в ЕМИАС на третий уровень системы здравоохранения.

Результат: Выявленная в исследовании средняя длительность заполнения электронного направления в ЕМИАС с первого на второй уровень составляет 175-180 секунд, то есть около 25% регламентного времени приема врачом пациента (Рисунок 7).



Рисунок 7 – Алгоритм формирования направления на второй или третий уровень

С первого и/или второго на третий уровень системы здравоохранения она равна приблизительно 305 (± 2) секунд (Рисунок 7) вне зависимости от конкретного врача, его специальности или даты приема, что говорит о необходимости рационализации временных затрат при осуществлении приема пациента медицинским работником с акцентом на сокращение затрачиваемого времени на выполнение технических манипуляций и увеличение длительности непосредственного взаимодействия доктора с пациентом.

Помимо времени, затрачиваемого врачом-педиатром на заполнение электронной формы направления, дополнительные временные ресурсы требуются для внесения данных в электронную медицинскую карту пациента. Результатом в данном случае является заполненный электронный протокол приема пациента.

Таким образом, в настоящее время итогом работы врача-педиатра в МИС, (а в нашем случае в ЕМИАС), при осуществлении приема пациента с предполагаемым диагнозом бронхиальная астма являются по сути два разрозненных процесса: электронный протокол приема и электронное направление, на формирование которых может уходить до 1/3 общего регламентного времени приема, что говорит о необходимости корректировки алгоритма процесса маршрутизации с целью повышения его эффективности и рационального использования временных ресурсов медицинских работников.

Вместе с тем, технический функционал ЕМИАС предоставляет нам широкий спектр возможностей по внедрению системы интеллектуальной помощи принятия врачебных решений, в частности для диагностирования аллергических заболеваний.

С целью исключения отсроченной диагностики БА и риска попадания пациента в «латентную зону», а также сокращения времени, затрачиваемого педиатром для заполнения электронных форм в МИС в процессе осуществления приема пациента с предполагаемым диагнозом бронхиальная астма для направления к аллергологу, нами разработан для внедрения в ЕМИАС и апробирован алгоритм верификации предварительного диагноза бронхиальная астма. При разработке использовались положения клинических рекомендаций и руководства «Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», а также индекса риска развития астмы для детей раннего возраста и для подростков.

На приёме у врача-педиатра предлагается внедрить в систему ЕМИАС дополнительный раздел, позволяющий автоматизировать процесс формирования направления ребёнка к профильному специалисту для окончательной верификации диагноза. Во время заполнения протокола осмотра на приёме у педиатра после выбора диагноза с определённым шифром по МКБ-10: J20.9, J39.3, J40.0, J30.1–J30.3, автоматически открывается диалоговое окно с опросником, содержащим дихотомические вопросы по нозологии бронхиальная астма. После внесения педиатром в соответствующую электронную форму ответов на вышеуказанные вопросы, ЕМИАС с использованием механизмов системы интеллектуальной помощи принятия врачебных решений (ИППР) осуществляется интеллектуальная обработка данных. То есть, Система по заданному алгоритму определяет, требуется ли направление пациента на второй уровень системы здравоохранения или нет (Рисунок 8).

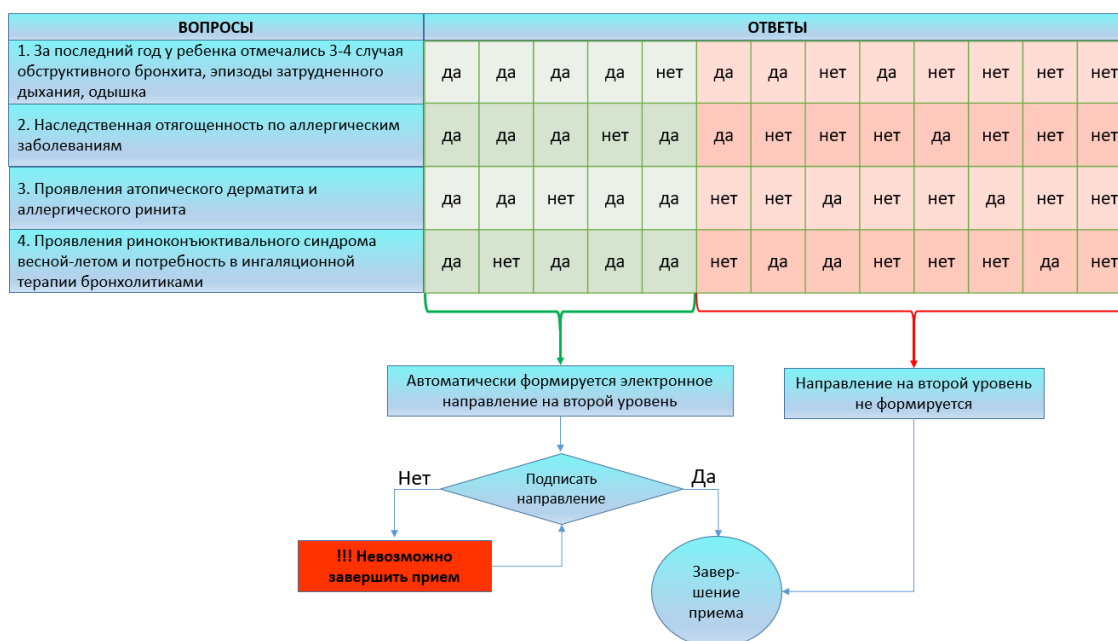


Рисунок 8 – Алгоритм поддержки принятия врачебного решения МИС для верификации педиатром предварительного диагноза бронхиальная астма

При наборе заданного количества ответов «ДА» - системой формируется результат, позволяющий верифицировать предварительный диагноз БА для направления пациента на следующий (второй) уровень системы здравоохранения (к врачу-аллергологу) для подтверждения или опровержения диагноза. Результат выводится на экран педиатра в виде сформированного направления с возможностью выбора врача-аллерголога и кнопкой «Подписать». При подписании направления к специалисту второго уровня происходит автоматическое направление в ЕМИАС пациента к аллергологу, после чего педиатр продолжает вести прием пациента и заполнять протокол осмотра в электронной медицинской карте.

Особенностью и уникальностью данного алгоритма является невозможность педиатра технически завершить прием в ЕМИАС и выйти из карты пациента без подписания, сформированного системой электронного направления, если система помощи принятия врачебных решений после обработки ответов на дихотомические вопросы сформировала результат о наличии предварительного диагноза J45.9 («Бронхиальная астма неуточненная») и необходимости направления пациента к врачу-аллергологу.

Данное техническое решение по формированию предварительного диагноза бронхиальной астмы у детей для ЕМИАС с использованием системы ИППВР, алгоритма приема пациента и алгоритма формирования электронного направления к врачу второго звена (аллергологу) посредством Системы показано на Рисунке 9.

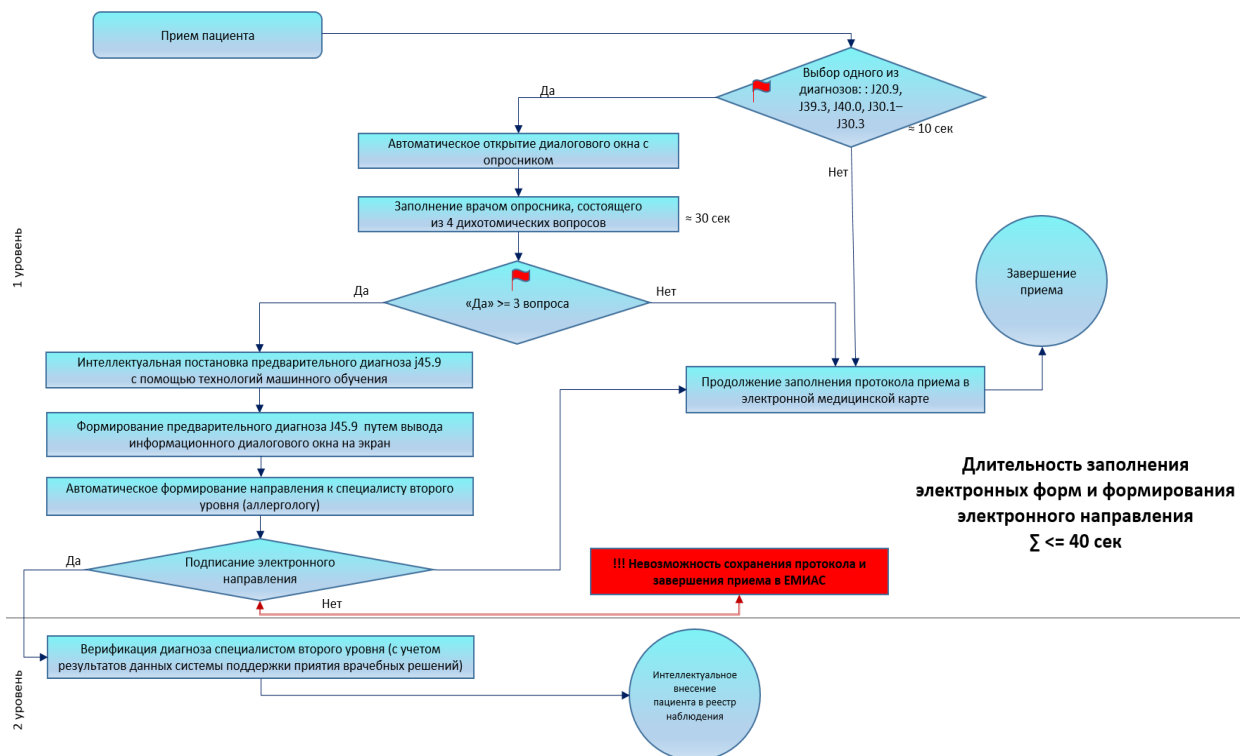


Рисунок 9 – Алгоритма приема пациента и алгоритма формирования электронного направления к врачу второго уровня (аллергологу) посредством Системы

Для проведения мониторинга времени заполнения блок-схем для автоматической верификации предварительного диагноза с формированием направления к аллергологу

проведено исследование, в котором участвовали те же пять врачей-педиатров и один врач-аллерголог в течение 23 рабочих дней. Каждый врач в течение дня фиксировал длительность (в секундах) заполнения блок-схем в ручном режиме на второй уровень системы здравоохранения.

Проанализировав полученные данные, нами сделан вывод о длительности заполнения электронного направления в ЕМИАС. Среднее время заполнения одним врачом блок-схемы (по всем врачам в течение 23 рабочих дней) в разрезе рабочих дней и количества заполненных блок-схем составило 40 сек (± 2 сек). Использование предлагаемого нами решения позволит педиатру не только снизить время заполнения формы для формирования электронного направления к профильному специалисту (аллергологу), приблизительно с 175-180 до 40 секунд, но и позволит, одновременно сформировать электронное направление в ЕМИАС, используя систему ИППВР, результатом которой фактически является верификация предварительного диагноза бронхиальная астма. В случае самостоятельной постановки предварительного диагноза J45.9 педиатром, ему доступен уже существующий функционал, в том числе и выбор направления посредством ЕМИАС к профильному специалисту, который описан ранее.

Для апробации модели постановки предварительного диагноза БА, нами обучены и проинструктированы врачи-педиатры одного из АПЦ г. Москвы. Исследование проводилось на рабочей группе детей дошкольного и раннего школьного возраста, (проверочное множество) ($n=123$), наблюдавшихся у педиатров по поводу эпизодов бронхиальной обструкции. В рабочую группу были включены дети от 2 до 8 лет, из которых 67 (54,5%) мальчиков и 56 (45,5%) девочек. Длительность исследования составила 3 месяца. Педиатры использовали в ручном режиме, предлагаемые алгоритмы (блок-схемы) при проведении приема данных пациентов. По итогам тестирования была проведена оценка диагностической эффективности предложенного метода.

Результат: из 123 пациентов с астмоподобными симптомами с использованием предлагаемых алгоритмов постановки предварительного диагноза БА к аллергологу было направлено 45 (36,58 %) пациентов. Из 45 пациентов, соответствующих критериям блок-схемы для диагностики БА у 32 пациентов диагноз был подтвержден (75,5 %).

Проведенный анализ группы детей (123 ребенка) с астмоподобными симптомами выявил, что использование разработанных алгоритмов верификации предварительного диагноза и модели оптимального взаимодействия педиатров со специалистами второго уровня, позволяет достичь более ранней диагностики бронхиальной астмы у детей и увеличить количество выявленных случаев заболевания.

Результат: Таким образом, предлагаемый нами алгоритм, с использованием системы ИППВР в ЕМИАС, в части постановки предварительного диагноза, с автоматической

маршрутизацией пациента с первого на второй уровень системы здравоохранения не только экономит время врача и структурирует и взаимоувязывает процесс верификации диагноза и маршрутизации пациента, но и позволяет рационально и эффективно применять уже существующие возможности Системы без внесения изменений в нормативные документы, регламентирующие процесс осуществления приема пациентов врачами и повышает процент выявления БА у детей. Не менее важным вопросом, решаемым внедрением данного алгоритма, является значительное снижение «латентных случаев» диагноза бронхиальная астма, что практически нивелирует риски гипо- и гипердиагностики данного заболевания у пациентов, обращающихся к педиатру.

Возможности медицинской информационной системы для мониторинга контроля бронхиальной астмы у детей на первых двух уровнях системы здравоохранения

На следующем этапе исследования были рассмотрены функциональные возможности маршрутизации пациентов в ЕМИАС детей с подтвержденным диагнозом бронхиальная астма для оценки контроля заболевания с целью дальнейшей коррекции терапии (при необходимости) педиатрами, аллергологами и пульмонологами.

Необходимо отметить, что существующий функционал ЕМИАС предусматривает форму контроля заболевания, однако ее заполнение не всегда осуществляется в связи с тем, что ЕМИАС предусматривает на данном этапе техническую возможность продолжения заполнения протокола приема пациента без заполнения указанной формы, что может повлечь риски оставления пациента с неконтролируемым течением БА без коррекции терапии.

Разработанное нами решение предусматривает возможность применения системы ИППВР в вопросе контроля течения бронхиальной астмы у детей. Данный алгоритм позволит сократить период с момента постановки диагноза бронхиальная астма у пациента до момента установления и сохранения контроля заболевания, что, без сомнения, повлияет на качество жизни пациентов и их родителей.

В процессе приема пациента педиатром, при выборе одного из подтвержденных диагнозов: J45.0 или J45.8, автоматически открывается диалоговое окно с вопросником, содержащим три дихотомических вопроса по оценке контроля бронхиальной астмы.

Педиатр заполняет в ЕМИАС вопросник, основываясь на результатах опроса/осмотра пациента. Алгоритм принятия врачебного решения будет выглядеть следующим образом (Рисунок 10).

На следующем шаге в ЕМИАС осуществляется интеллектуальная обработка данных по наличию/отсутствию контроля заболевания. При подтверждении наличия контроля заболевания электронное направление не формируется, и педиатр продолжает прием пациента и заполнение его электронной медицинской карты, после чего завершает прием.

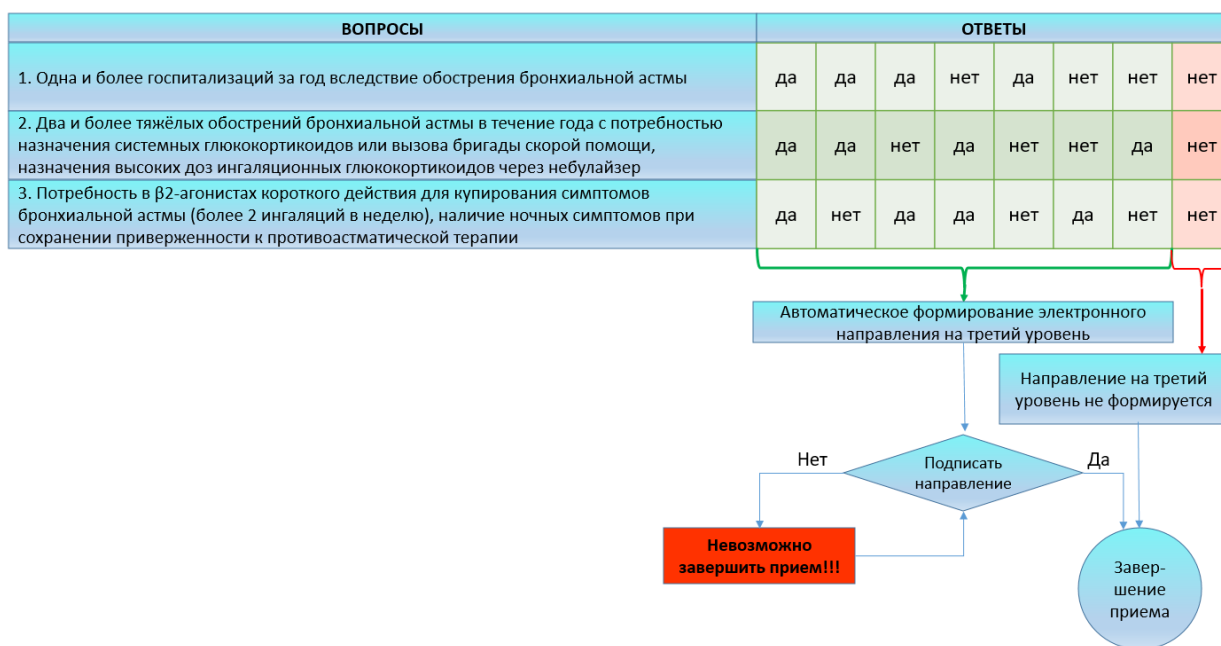


Рисунок 10 – Алгоритм принятия врачебного решения по наличию контроля у пациентов с БА

При подтверждении отсутствия контроля заболевания сформированный результат с выводом автоматически выводится на всплывающем диалоговом окне предоставлении педиатру возможности выбора специальности врача и уровня системы здравоохранения, куда необходимо направить пациента (специалист 2 уровня – аллерголог или специалист 3 уровня – аллерголог/пульмонолог). После выбора уровня системы здравоохранения и специализации врача, автоматически формируется электронное направление на соответствующий уровень с кнопкой «Подписать». По окончании приема данные в электронной медицинской карте сохраняются и прием в ЕМИАС завершается.

Уникальность решения состоит в невозможности завершения педиатром приема в ЕМИАС и выхода из карты пациента без подписания сформированного системой электронного направления, если система помощи принятия врачебных решений после обработки ответов на дихотомические вопросы сформировала результат об отсутствии контроля заболевания.

Результат: Таким образом, при реализации алгоритма, представленного на схеме, результатом приема в ЕМИАС является не просто заполненное направление на второй или третий уровни системы здравоохранения, но и фактическое определение системой с использованием системы ИППВР необходимости коррекции терапии.

Аналогичный алгоритм разработан и для приема ребенка с БА аллергологом. Однако в отличие от педиатра у аллерголога существует возможность выбора: самостоятельная коррекция терапии либо направление на третий уровень. Для дальнейшего диагностического поиска или персонализированного подбора таргетной терапии (Рисунок 11). Данный подход позволяет минимизировать следующие риски: несвоевременная коррекция терапии;

госпитализация в стационар с обострением, в том числе, ОРВИ; риск модификации течения заболевания вероятностью соответствия критериям GOLD в дальнейшем.

Апробация данной модели нами проведена у пациентов с тяжелым, неконтролируемым течением бронхиальной астмы и атопического дерматита и описана ниже.

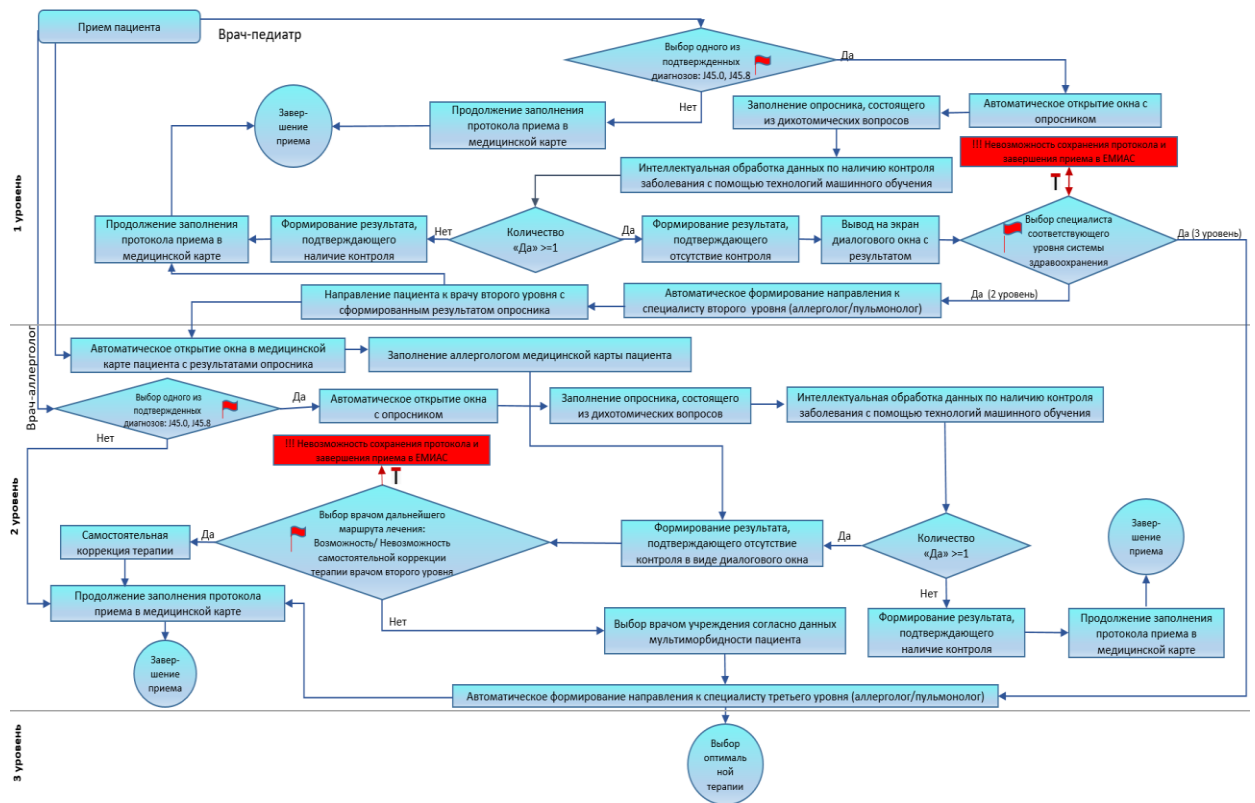


Рисунок 11 – Дизайн процесса бесшовной маршрутизации и ведения пациента с подтвержденным диагнозом бронхиальная астма с первого на третий уровень системы здравоохранения

Диагностика и ведение детей с атопическим дерматитом и хронической крапивницей на амбулаторном этапе с использованием современных информационных технологий

Для первичной диагностики и/или подтверждения окончательного диагноза атопический дерматит на приёме у врача-педиатра (1 уровень) нами разработан для ЕМИАС дополнительный раздел, позволяющий автоматизировать процесс формирования направления ребёнка к профильному специалисту-аллергологу. Во время заполнения протокола осмотра на приёме у педиатра после выбора диагноза с определённым шифром по МКБ-10: L20.9, L20.8 автоматически открывается диалоговое окно с вопросником, содержащим дихотомические вопросы по нозологии атопический дерматит

Врач-педиатр заполняет в ЕМИАС вопросник, основываясь на результатах анамнеза, опроса и осмотра пациента. На следующем шаге, после внесения педиатром в соответствующую электронную форму ответов на вышеуказанные вопросы, Системой с

использованием механизмов ИППВР, осуществляется обработка данных по результатам которой принимается решение, подтверждающее или опровергающее предварительный диагноз атопический дерматит. Таким образом, ЕМИАС по предлагаемому алгоритму самостоятельно сформирует направление на второй уровень системы здравоохранения для подтверждения или опровержения диагноза. После подписания электронного направления в ЕМИАС происходит автоматическая бесшовная маршрутизация пациента на второй уровень к аллергологу, после чего врач-педиатр продолжает вести прием пациента и заполнять протокол осмотра в электронной медицинской карте.

Модель усовершенствования медицинской информационной системы для мониторинга степени тяжести и контроля атопического дерматита.

Для определения степени тяжести и уровня контроля заболевания нами первоначально рассматривалась возможность внедрения в ЕМИАС простого, валидного и легко понятного инструмента из 7 вопросов – РОЕМ (Patient Oriented Eczema Measure).

Однако согласно проведенным расчётам в рамках рутинного приёма аллерголога, определение степени тяжести по шкале РОЕМ занимает в среднем не менее 3 минут, в связи с чем, был использован альтернативный, более простой вариант, который учитывает количество обострений и продолжительность ремиссий за год.

В Системе данный алгоритм реализован посредством блока вопросов, по аналогии с БА.

При явке на прием к аллергологу ребенка по электронному направлению от педиатра с предварительным диагнозом атопический дерматит, при открытии аллергологом протокола приема в электронной карте пациента, сразу же автоматически всплывает диалоговое окно с результатами ответов на вопросы, проведенного педиатром в рамках приема и кнопкой «Верифицировать диагноз». После анализа результатов вопросника, заполненного педиатром, аллерголог делает соответствующий вывод о наличии/отсутствии диагноза и нажимает кнопку «Верифицировать диагноз». После нажатия аллергологом на кнопку «Верифицировать диагноз» автоматически всплывает диалоговое окно с вопросником по тяжести заболевания, состоящим из 3 критериев, представленных в Таблице 7.

Таблица 7 – Автоматизированная оценка тяжести АД: Диалоговое окно с вопросами

Пункт	Критерии	Степень тяжести
1	Редкие обострения – 1-2 раза в год; продолжительность рецидива – до 1 месяца, преимущественно в холодное время года. Длительность ремиссии $\geq 8 - 10$ месяцев.	Легкое течение
2	Частота обострений – 3 раза в год с увеличением их продолжительности. Длительность ремиссий – 2-3 месяца	Среднетяжелое течение
3	Частота обострений ≥ 5 раз в год, длительность ремиссии – 1-1,5 месяца	Тяжелое течение

В случае среднетяжелого и тяжелого течения заболевания, автоматически формируется диалоговое окно с 4 дополнительными дихотомическими вопросами, позволяющими оценить наличие/отсутствие контроля заболевания.

В случае, если при заполнении вопросника аллергологом выбрано 2 и более ответа «да», в ЕМИАС автоматически создается электронное направление на третий уровень для решения вопроса о целесообразности назначения таргетной терапии.

Предложенное техническое решение по формированию предварительного диагноза атопический дерматит у детей с использованием СИППВР, алгоритм приема пациента и алгоритм формирования электронного направления к врачу второго уровня (аллергологу) и, при необходимости, третьего уровня посредством Системы показан на схеме в Рисунок 12.

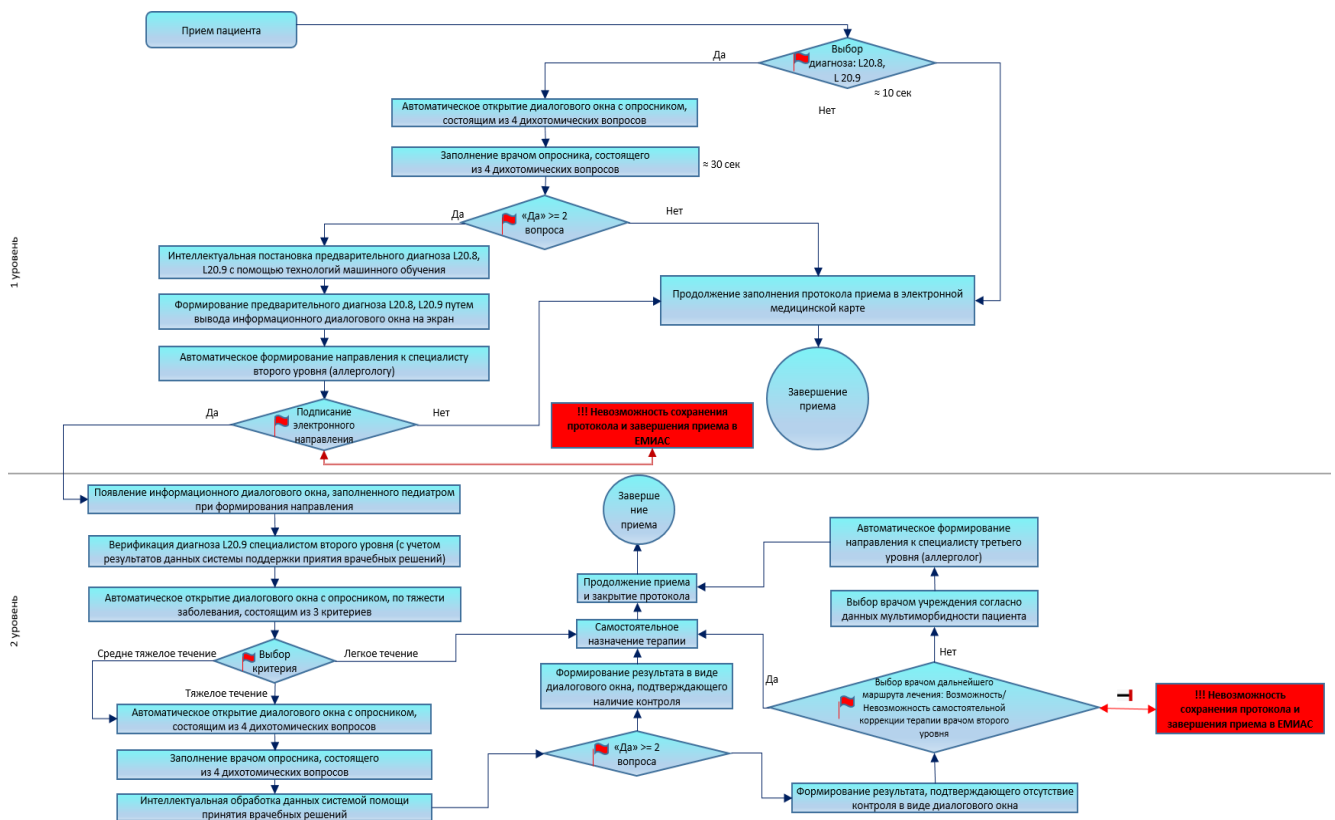


Рисунок 12 – Процесс маршрутизации на второй и третий уровни для пациентов с АтД.
Алгоритм формирования электронного направления

Для апробации модели эффективности маршрутизации детей к специалистам третьего уровня на рабочей группе из 15 детей с тяжелым течением атопического дерматита и бронхиальной астмы проведен ретроспективный и проспективный анализ данных электронных медицинских карт. Критериями включения были дети с тяжелым течением атопического дерматита в сочетании с тяжелым, неконтролируемым течением бронхиальной астмы. Для определения степени тяжести и уровня контроля АтД и БА использовались в ручном режиме вопросники, представленные в Таблице 7 и Рисунки 10,13 соответственно. Таргетную терапию подбирали с учетом мультиморбидного фенотипа и профиля пациента.

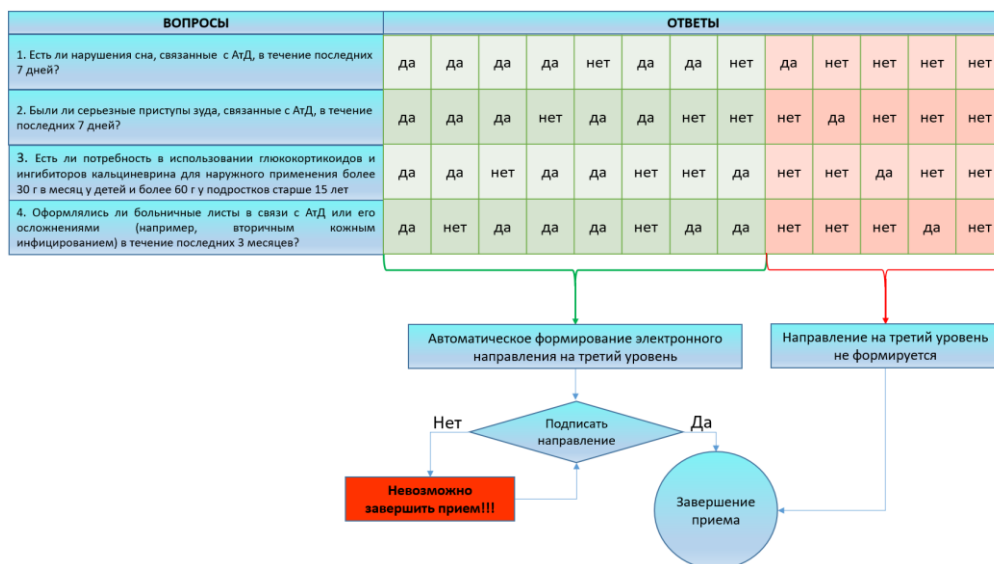


Рисунок 13 – Алгоритм принятия врачебного решения для пациентов с АтД

Проанализированы следующие параметры: время от начала тяжелого течения БА и АД до направления к специалисту 3-го уровня, среднее значение SCORAD и уровня контроля бронхиальной астмы по АСТ до начала терапии и в динамике через 1 и 4 месяца.

Результаты:

Время от начала тяжелого течения АтД и БА до направления пациента на третий уровень для коррекции терапии, в том числе, для назначения таргетной терапии составил 8,2 месяца (3-21 мес.).

Среднее значение SCORAD на момент направления составил 50.46 ± 8.94 ($m=2.31$). Среднее значение SCORAD через месяц после назначения таргетной терапии ГИБП составил 20.66 ± 4.80 ($m = \pm 1.24$) - Среднее значение SCORAD через 4 месяца после назначения таргетной терапии ГИБП 17.06 ± 5.94 ($m = \pm 1.53$) (Рисунок 14).

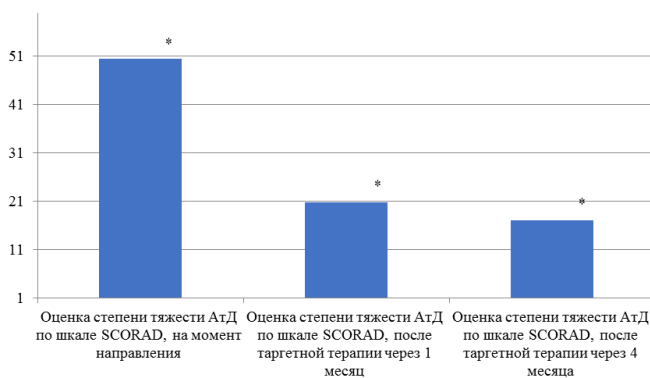


Рисунок 14 – Динамика кожных проявлений АтД по шкале SCORAD

Число степеней свободы (f) равно 14. Парный t-критерий Стьюдента равен -15.207 и 19.079. Критическое значение t-критерия Стьюдента при данном числе степеней свободы составляет 2.145. ($p=0.000$)

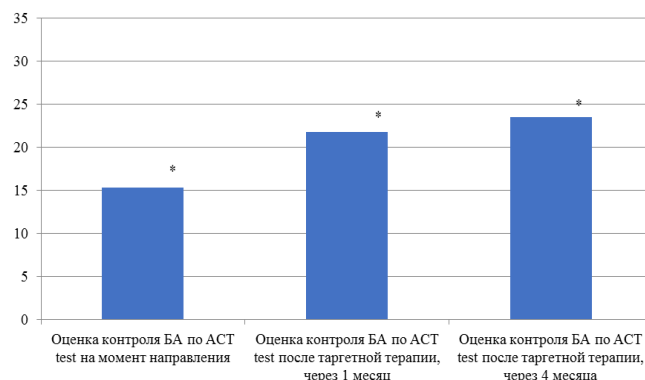


Рисунок 15 – Динамика уровня контроля БА по АСТ тесту

Число степеней свободы (f) равно 14. Парный t-критерий Стьюдента равен 8.481 и 11.859. Критическое значение t-критерия Стьюдента при данном числе степеней свободы составляет 2.145. $t_{набл} > t_{крит}$, изменения признака статистически значимы ($p=0.000$)

Среднее значение контроля бронхиальной астмы по АСТ на момент направления составил 15.3 ± 3.41 ($m = \pm 0.88$). Среднее значение АСТ через месяц после назначения ГИБП составил 21.73 ± 1.62 ($m = \pm 0.41$). Среднее значение контроля бронхиальной астмы по АСТ через 4 месяца после назначения ГИБП составил 23.53 ± 1.50 ($m = \pm 0.38$) – (Рисунок 15).

Таким образом, проведенный ретроспективный и проспективный анализ данных электронных медицинских карт 15 детей с тяжелым течением атопического дерматита в сочетании с неконтролируемой бронхиальной астмой (оценка степени тяжести и уровня контроля осуществлялась с помощью разработанных алгоритмов) показал отсутствие мониторинга течения заболевания и позднее направление пациентов к специалисту третьего уровня для коррекции терапии. В тоже время, после подбора и применения таргетной терапии, уже через месяц был достигнут контроль заболевания, который сохранялся в дальнейшем. Таким образом, при использовании предлагаемой модели маршрутизации детей к специалистам третьего уровня не только минимизируются риски позднего направления детей с тяжелым неконтролируемым течением аллергических заболеваний, но и значительно сокращается временной интервал до достижения контроля.

Интеллектуальная обработка клинических данных в диагностике и верификации диагноза хроническая крапивница у детей на приеме у педиатра

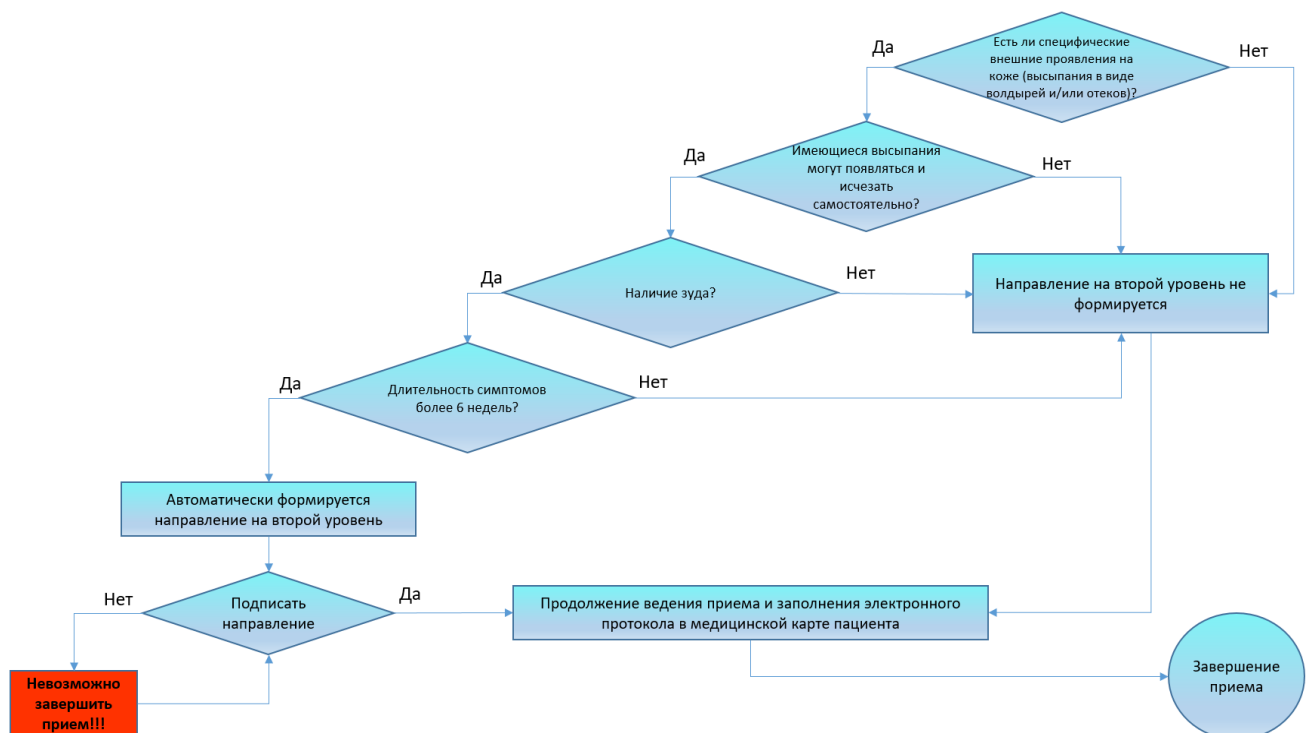


Рисунок 16 – Дерево принятия решений для постановки предварительного диагноза хроническая крапивница

С целью оптимизации и повышения эффективности процесса приема пациентов с потенциальным диагнозом хроническая крапивница нами разработан дополнительный цифровой блок – системы помощи принятия врачебных решений. Во время заполнения электронного протокола приема, при выборе в Системе соответствующего предварительного диагноза на экране автоматически будет появляться диалоговое окно с четырьмя дихотомическими вопросами, Дерево принятия врачебного решения показано на Рисунок 16.

Далее процесс направления протекает по аналогии описанного выше для БА и АтД.

Дерево принятия решений формирует алгоритм работы Системы таким образом, что автоматическое создание электронного направления на второй уровень к врачу-аллергологу происходит только при наличии всех четырех положительных ответов на предлагаемые дихотомические вопросы. Данный подход учитывает требования актуальных клинических рекомендаций и снижает риск ошибочной постановки диагноза хроническая крапивница, а также риск оставления в латентной зоне пациентов с хронической крапивницей.

Модель усовершенствования медицинской информационной системы для мониторинга степени тяжести и контроля хронической крапивницы у детей

После формирования электронного направления педиатром в Системе, при помощи предлагаемого нами цифрового решения, в ЕМИАС осуществляется бесшовная маршрутизация ребенка с предварительным диагнозом хроническая крапивница на второй уровень к врачу-аллергологу.

С целью оптимизации процесса и сокращения времени, затрачиваемого врачом-аллергологом для оценки активности хронической крапивницы, представляется перспективным рассмотрение и внедрение данного вопросника в систему ЕМИАС в момент записи на прием к аллергологу. Пациент, путем заполнения предлагаемого вопросника в приложении ЕМИАС, предоставляет сведения об объеме имевшихся проявлений крапивницы, таких как количество волдырей и их зуд. После внесения пациентом данных о количестве баллов, система автоматически анализирует количество баллов и оценивает тяжесть течения крапивницы: тяжелое течение хронической крапивницы соответствует 28–42 баллам; средней степени тяжести – 16–27 баллам; легкой степени – 7–15 баллам; 0 – отсутствие симптомов.

Необходимо отметить, что без заполнения данного вопросника, пациент не сможет подтвердить запись на прием к аллергологу.

При открытии электронной медицинской карты пациента с неподтвержденным диагнозом хроническая крапивница и начале заполнения протокола приема, в интерфейсе аллерголога автоматически всплывает информационное диалоговое окно с результатами опросника, заполненного педиатром и предварительным диагнозом.

При явке на прием к аллергологу пациента с подтвержденным диагнозом хроническая крапивница в интерфейсе врача, при начале заполнения протокола осмотра в ЕМИАС, в

автоматическом режиме всплывает информационное окно с результатами опроса пациента по шкале UAS7 в виде количества баллов. При нажатии на кнопку «Сформировать результат» ЕМИАС с использованием системы помощи принятия врачебных решений, по предлагаемому алгоритму, самостоятельно определяет степень тяжести заболевания в зависимости от количества баллов. В зависимости от результата выполняется следующий алгоритм:

1. При результате «Легкое течение» диалоговое окно закрывается нажатием кнопки «Продолжить прием» и врач-аллерголог продолжает заполнение протокола приема, назначение лечения, после чего может завершить прием.

2. При результатах «Среднетяжелое течение» и «Тяжелое течение» автоматически всплывает диалоговое окно с вопросником, состоящим из четырех дихотомических вопросов, предлагаемых важным инструментом для оценки течения заболевания и эффективности лечения – тестом контроля крапивницы (Urticaria Control Test/UCT). Данный вопросник заполняется аллергологом в момент приема пациента и может быть использован для оценки контроля болезни за последние 4 недели у пациентов с хронической спонтанной и индуцированной крапивницей.

Ранее данный тест применялся для оценки контроля над течением крапивницы только у взрослых, однако недавнее исследование Prosty et al. подтвердило возможность применения данного опросника у детей (Prosty C., Gabrielli S., Mule P., et al., 2022; Zuberbier T., 2022). Вопросы касаются контроля симптомов болезни, влияния на качество жизни, эффективности лечения, общего контроля заболевания.

После заполнения опросника аллергологом, предлагаемая нами система помощи принятия врачебных решений, обрабатывает полученные данные по следующему алгоритму:

1. Если по результатам заполнения опросника аллергологом сумма баллов по UCT ≤ 11 баллов, что свидетельствует о неконтролируемом течении ХК, то система принятия врачебных решений автоматически формирует направление на третий уровень.

2. Если по результатам заполнения сумма баллов по UCT составляет от 11 до 16 (максимальная сумма баллов), что демонстрирует полный контроль болезни, система не формирует направление и позволяет аллергологу продолжить прием, которым аллерголог может воспользоваться или нет, по аналогии с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом.

Алгоритм бесшовной маршрутизации и определения степени тяжести и контроля хронической крапивницы визуализирован в схеме Рисунок 17.

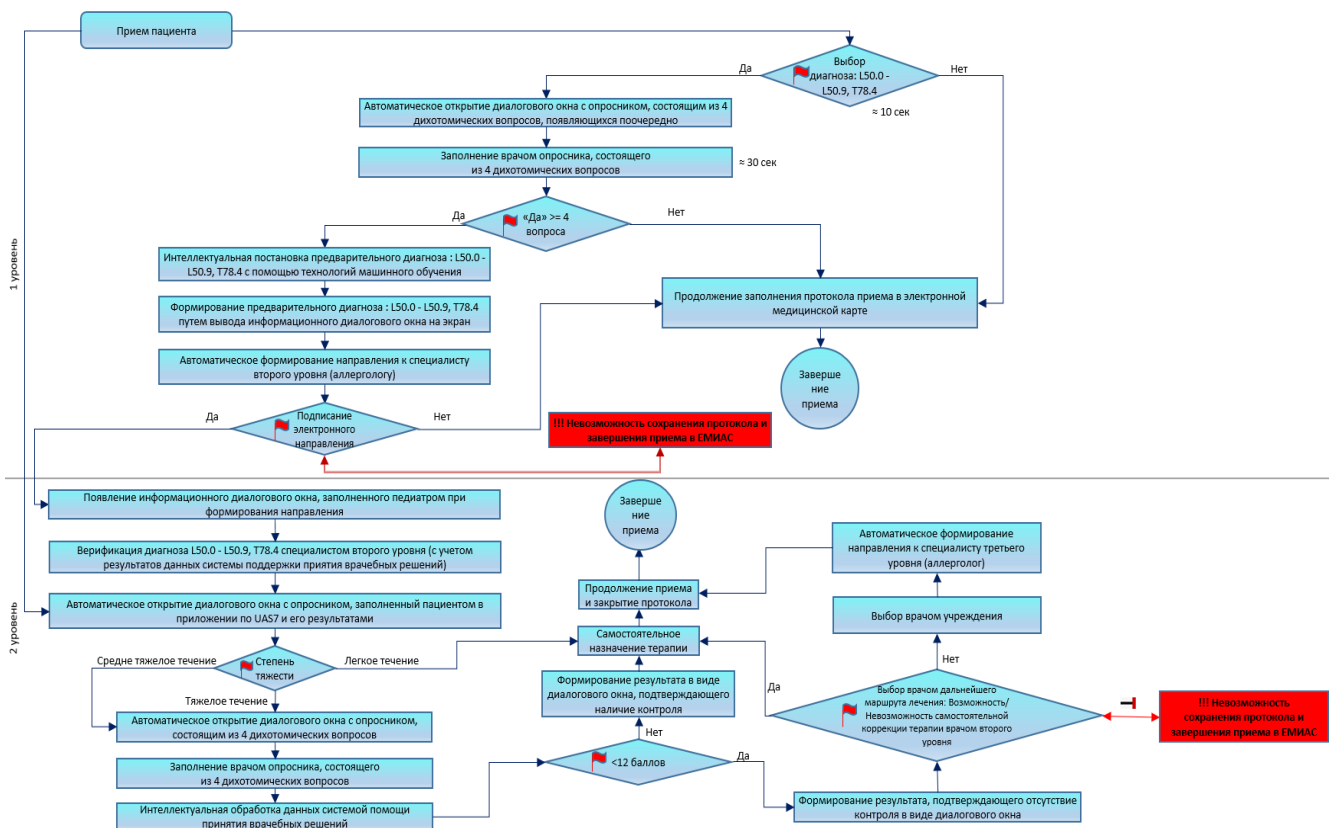


Рисунок 17 – Алгоритм бесшовной маршрутизации и определения степени тяжести и контроля хронической крапивницы

Таким образом, предложенная нами схема, полностью соответствующая современным консенсусным документам и Российским клиническим рекомендациям по лечению крапивницы, врач, используя существующий в настоящее время потенциал функционала ЕМИАС, может осуществлять диагностику, в том числе и дифференциальную и оценивать тяжесть и степень контроля более эффективно и результативно.

Аллергические заболевания (бронхиальная астма, атопический дерматит, наследственный ангионевротический отек, хроническая крапивница) являются системными, хроническими, рецидивирующими, воспалительными заболеваниями, поражающими различные органы и системы. Бремя АЗ у детей, особенно у подростков, особенно тяжелое, так как они находятся в переходной и уязвимой фазе роста с сопутствующими биологическими, когнитивными, социальными и эмоциональными преобразованиями. Ранняя и правильная диагностика и мониторинг контроля аллергических заболеваний предоставит возможность подбора/смены терапии, благодаря которой может наступить ремиссия, профилактирующая негативные последствия болезни. Разработанные и апробированные механизмы и алгоритмы верификации диагноза, мониторинга контроля и персонифицированного наблюдения детей с аллергическими заболеваниями и впервые созданные модели автоматической бесшовной

маршрутизации на основании оценки существующих подходов к ведению детей с данной патологией и анализа новых технических возможностей медицинских информационных систем позволят улучшить эффективность оказания помощи детям с аллергическими заболеваниями на всех уровнях системы здравоохранения.

ВЫВОДЫ

1. В амбулаторно-поликлинических условиях подтверждение диагноза от момента первых симптомов до установки окончательного диагноза бронхиальная астма составляет $5,2 \pm 1,7$ года, что может влиять на сроки назначения противовоспалительной базисной терапии и увеличить время до достижения контроля заболевания. Причиной поздней постановки диагноза, несмотря на наличие достаточного объема клинико-лабораторных и анамнестических данных (проявления эпизодической бронхообструкции, отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям, наличие сенсибилизации к различным аллергенам), может являться мультиморбидный фенотип.

2. Полногеномное секвенирование с использованием биоинформатического анализа *in silico* позволяет оценить клиническую значимость варианта гена. Полученные данные показывают, что полиморфные варианты в генах *HS3ST6*, *F12*, *MYOF* могут быть задействованы в патогенезе наследственного ангионевротического отека и провоцировать отеки за счет повышенного выброса брадикинина. Обнаруженная новая миссенс-мутация NC_000010.10:g.95093020C>T (p.Arg1590Gln) в гене *MYOF* даже в гетерозиготном состоянии может рассматриваться как патогенная у лиц с клиническими симптомами наследственного ангионевротического отека с нормальным уровнем C1-ингибитора.

3. Сравнительный анализ встречаемости аллергических заболеваний по данным ФСН № 12 и реестров наблюдения специалистов из ЕМИАС (на примере г. Москвы), независимо от методики сбора первичной информации и ее обработки, показал низкую частоту верифицированных диагнозов. Коморбидная патология у детей с бронхиальной астмой (аллергический ринит, атопический дерматит, крапивница и др.) не контролируется вследствие отсутствия динамического мониторинга, так как ребенок наблюдается с одним диагнозом, который считается основным.

4. Учитывая динамичность ежедневно обновляемых актуальных данных реестров наблюдения аллергологов и педиатров и потенциал медицинских информационных систем, а также возможность анализа большого пула количественных и качественных данных с помощью этих систем, целесообразно создание единых регистров по аллергическим заболеваниям у детей (с внесением сведений о степени тяжести, уровне контроля заболевания и объема терапии) в качестве инструмента длительного динамического мониторинга течения заболевания.

5. 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. Объединение процесса формирования протокола приема с одновременным автоматическим созданием направления оптимизирует взаимодействие педиатра с аллергологами, повысит его эффективность.

6. Разработанные, научно обоснованные и апробированные алгоритмы и

блок-схемы, включающие автоматизированную оценку наличия критериев диагностики, показателей тяжести течения и параметров контроля аллергических заболеваний показали свою эффективность. Функционал медицинских информационных систем позволяет внедрить систему интеллектуальной помощи принятия врачебных решений и достичь оптимального взаимодействия педиатров и аллергологов со специалистами второго и третьего уровня.

7. Разработанная система правил и созданная модель для осуществления бесшовной маршрутизации с применением системы помощи принятия врачебных решений и интеллектуальной обработки клинических данных, сокращает период с момента первых проявлений аллергических заболеваний до постановки диагноза, структурирует и объединяет процесс верификации диагноза и маршрутизации пациента, оптимизирует процесс дальнейшего непрерывного мониторинга контроля заболевания и своевременной коррекции терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У детей с проявлениями бронхообструкции, отягощенной наследственностью по аллергическим заболеваниям, наличием сенсibilизации к различным аллергенам, а также наличием коморбидной аллергической патологии, имеется высокий риск реализации бронхиальной астмы. Направление таких детей к профильным специалистам сокращает временной период с момента появления первых симптомов заболевания до установки окончательного диагноза и своевременного назначения терапии.

2. Наблюдение детей с бронхиальной астмой в сочетании с коморбидными патологиями (аллергический ринит, атопический дерматит, крапивница) должно осуществляться как педиатрами, так и аллергологами и другими специалистами не только по основному заболеванию, но и по всем другим сопутствующим заболеваниям.

3. У детей с рецидивирующими ангиоотеками, отсутствием эффекта от стандартной терапии антигистаминными препаратами и глюкокортикостероидами, без снижения уровней и функции C1-ингибитора с отсутствием изменений в гене *SERPING1* в случаях, не подходящих для стандартных алгоритмов диагностики, для оценки патогенетической значимости мутаций и более ранней постановки диагноза следует проводить полногеномное секвенирование с применением биоинформатического анализа *in silico*. Это позволит внести таких пациентов в

федеральный регистр для своевременного оказания всей необходимой, в соответствии с клиническими рекомендациями, помощи.

4. Для объединения процесса создания электронного протокола приема и формирования электронного направления, оптимизации расходования времени, затрачиваемого в рамках приема врача, увеличения времени непосредственного взаимодействия с пациентом, улучшения качества оказания врачебной помощи детям рекомендовано использование предлагаемых алгоритмов и блок-схем для постановки предварительного диагноза и своевременного направления пациента от педиатра к специалисту второго уровня.

5. Верификация диагноза с использованием системы помощи принятия врачебных решений приведет к минимизации рисков ошибок при постановке диагноза, а также снизит риски отсроченной диагностики вследствие попадания в латентную зону пациента с имеющимся, но не диагностированным заболеванием.

6. На приеме у педиатра и аллерголога рекомендовано применение разработанных алгоритмов и блок-схем для динамического мониторинга течения аллергических заболеваний, для сокращения срока от постановки диагноза до момента достижения контроля и назначения адекватной терапии в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями, а также снижения рисков несвоевременной коррекции терапии, госпитализации в стационар с обострением, в том числе и тяжелым.

7. Внедрение в медицинские информационные системы алгоритма автоматической бесшовной маршрутизации пациентов с применением системы интеллектуальной помощи принятия врачебных решений (Свидетельство о регистрации базы данных RU 2024625780 «Создание алгоритмов процесса верификации (постановки-подтверждения) окончательных диагнозов в области аллергических заболеваний и процесса бесшовной электронной маршрутизации пациентов с подобными диагнозами в ЕМИАС», заявл. 02.11.2024; опубл. 05.12.2024), с учетом имеющихся возможностей и потенциала медицинских информационных систем, без внесения изменений в нормативные документы, регламентирующие процесс осуществления приема пациентов, создаст условия снижения рисков, связанных с поздним выявлением аллергических заболеваний и их неконтролируемым течением.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Особенности терапии бронхиальной астмы в детском возрасте. Геппе Н.А., Колосова Н.Г., **Денисова А.Р.** // **Медицинский совет.** 2015. № 16. С. 38-41.
2. Эффективность комбинированной терапии будесонидом/формотеролом при среднетяжелой бронхиальной астме у детей. Геппе Н.А., **Денисова А.Р.**, Колосова Н.Г., Шаталина С.И., Денисова В.Д. // **Вопросы практической педиатрии.** 2017. Т. 12. № 1. С. 53-58. [Scopus]
3. Подходы к терапии бронхиальной обструкции у детей. Геппе Н.А., Колосова Н.Г., **Денисова А.Р.**, Денисова В.Д., Глухова М.В., Лиханов А.В. // **Вопросы практической педиатрии.** 2018. Т. 13. № 5. С. 68-73. [Scopus]
4. Современные подходы к диагностике и лечению ангиоотеков в педиатрии. Денисова А.Р., Пампура А.Н. // **Российский аллергологический журнал.** 2019. Т. 16. № 2. С. 75-81. [Scopus]
5. Особенности течения бронхиальной астмы и респираторной заболеваемости у детей в период пандемии covid-19: результаты ретроспективного сравнительного наблюдательного исследования. Левина Ю.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Эфендиева К.Е., Алексеева А.А., Калугина В.Г., Аримова П.С., Волков К.С., **Денисова А.Р.** Вестник Российской академии медицинских наук. 2020. Т. 75. № S5. С. 455-464.
6. Значение индивидуального плана ведения пациентов с наследственными ангиоотеками во время беременности, в период лактации, а также у новорожденных детей. Бобрикова Е.Н., **Денисова А.Р.**, Котомина Т.С., Сердотецкова С.А., Фомина Д.С. // **Медицинская иммунология.** 2020. Т. 22. № 3. С. 577-584. [Scopus]
7. Подходы к терапии кашля у детей. **Денисова А.Р.** // **Медицинский совет.** 2020. № 1. С. 64-69. [Scopus]
8. Современные подходы к оптимизации терапии бронхиальной астмы у детей. **Денисова А.Р.**, Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Денисова В.Д., Гребенева И.В., Кривенко Т.А., Гончарова А.А. // **Вопросы практической педиатрии.** 2021. Т. 16. № 4. С. 158-165. [Scopus]
9. Особенности статистического учета аллергических болезней у детей на примере г. Москвы. **Денисова А.Р.**, Малахов А.Б., Пампура А.Н., Вишнева Е.А., Солошенко М.А., Габошвили Н.М., Намазова-Баранова Л.С. // **Педиатрическая фармакология.** 2023. Т. 20. № 5. С. 409-419.
10. Применение биоинформатического анализа для прогностической оценки клинической значимости миссенс-мутаций гена *hs3st6* в развитии наследственного ангиоотека. Печникова Н.А., Останкова Ю.В., Сайтгалина М.А., Бебяков А.М., **Денисова А.Р.**, Подчерняева Н.С., Тотолян А.А. // **Медицинская иммунология.** 2023. Т. 25. № 1. С. 135-154. [Scopus]

11. Анализ патогенности новой миссенс-мутации в гене *myo1f*, выявленной у пациентки с наследственным ангиоотеком 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]
12. 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]
13. Симптоматическая терапия кашля у детей. Геппе Н.А., **Денисова А.Р.**, Денисова В.Д., Колосова Н.Г., Гребенева И.В. // **Медицинский совет.** 2023. Т. 17. № 17. С. 62-67. [Scopus]
14. Алгоритмы усовершенствования системы ЕМИАС для оптимизации маршрутизации подростков с атопическим дерматитом. **Денисова А.Р.** // **Российский аллергологический журнал.** 2023. Т. 20. № 3. С. 344-353.
15. Верификация диагноза и маршрутизация детей с бронхиальной астмой с использованием современных возможностей информационных систем. **Денисова А.Р.**, Геппе Н.А., Малахов А.Б., Денисова В.Д., Габошвили Н.М. // **Российский аллергологический журнал.** 2023. Т. 20. № 4. С. 512-520.
16. The prevalence of sensitization among school children. Vishneva E.A., Bulgakova V.A., Soloshenko M.A., Efendieva K.E., Levina Yu.G., Kalugina V.G., Alekseeva A.A., Volkov K.S., Selimzyanova L.R., **Denisova A.R.**, Namazova-Baranova L.S. *Allergy.* 2023. Т. 78. № S111. С. 574.
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]
18. **Свидетельство о регистрации базы данных №2024625780**, Российская Федерация. Создание алгоритмов процесса верификации (постановки-подтверждения) окончательных диагнозов в области аллергических заболеваний и процесса бесшовной электронной маршрутизации пациентов с подобными диагнозами в ЕМИАС / **Денисова Анита Робертовна**, Гальцева Наталья Александровна; правообладатель: **Денисова Анита Робертовна** – 2024624936, заявл. 02.11.2024, **опубл. 05.12.2024**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЗ аллергические заболевания
 АО ангиоотек
 АПЦ амбулаторно-поликлинический центр
 АР аллергический ринит
 АСТ-тест тест по контролю над астмой

АГП антигистаминный препарат
 АтД атопический дерматит
 БА бронхиальная астма
 ГКС глюкокортикостероиды
 ДИКЖ дерматологический индекс качества жизни (DLQI, Dermatology Life Quality Index)
 ЕМИАС Единая медицинская информационно-аналитическая система
 ИГКС ингаляционные глюкокортикостероиды
 ИППВР интеллектуальная помощь принятия врачебных решений
 КДБА короткодействующие β 2-агонисты
 МИС медицинская информационная система
 НАО наследственные ангиоотек
 П поллиноз
 ПА пищевая аллергия
 СДВГ синдром дефицита внимания и гиперактивности
 СППВР система помощи принятия врачебных решений
 ТБА тяжелая бронхиальная астма
 ФВД функция внешнего дыхания
 ФСН №12 форма федерального статистического наблюдения
 ХК хроническая крапивница
 ХИК хроническая идиопатическая крапивница
 ХСК хроническая спонтанная крапивница
 ADCT (Atopic Dermatitis Control Tool) - средство контроля течения атопического дерматита
 API предиктивный индекс по развитию астмы
 BAI шкала тревожности Бека
 BDI шкала депрессии Бека
 CDC Centers for Disease Control and Prevention) США
 GINA Global initiative for asthma – Глобальная инициатива по бронхиальной астме
 DALY disability-adjusted life-year (бремя на годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности)
 IgE иммуноглобулин E
 HOME Harmonising Outcome Measures for Eczema
 mAPI модифицированный предиктивный индекс по развитию астмы
 POEM (The Patient Oriented Eczema Measure) - Шкала тяжести атопического дерматита
 TNGS таргетное секвенирование
 UAS7 (Urticaria Activity Score 7) - индекс активности крапивницы
 UCT (Urticaria Control Test) - тест контроля крапивницы
 WES полноэкзомное секвенирование
 WGS полногеномное секвенирование