

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

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

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Геппе Наталья Анатольевна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	20
1.1. Аллергические заболевания у детей – современные эпидемиологические данные (эпидемиология в мире, России и Москве)	20
1.2. Оценка существующих методов статистического учета заболеваемости и современные возможности медицинских информационных систем. Интеллектуальный анализ клинических данных	25
1.3. Бремя неконтролируемого течения аллергических заболеваний и их влияние на качество жизни, связанное со здоровьем	30
1.3.1. Бронхиальная астма.....	30
1.3.2. Бремя атопического дерматита	33
1.3.3. Крапивница	37
1.4. Диагностика, дифференциальная диагностика и ведение детей в аллергологии и иммунологии	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	62
2.1. Дизайн исследования и состав обследованных групп	62
2.2. Методы исследования	66
ГЛАВА 3. ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ (НА ПРИМЕРЕ Г. МОСКВЫ).....	69
3.1. Анализ своевременности диагностики бронхиальной астмы у детей в условиях амбулаторно-поликлинических центров	69
3.2. Мультиморбидность аллергических заболеваний.....	78
3.3. Анализ особенностей дифференциальной диагностики рецидивирующих ангиоотекотков	82
3.4. Диагностика наследственного ангиоотека у детей на амбулаторном этапе	85
3.5. Генетические методы диагностики наследственного ангиоотека	88
3.6. Клинический пример 1	110
3.7. Клинический пример 2.....	112

ГЛАВА 4. ДИАГНОСТИКА И ВЕДЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОВРЕМЕННЫХ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ.....	116
4.1. Аллергические болезни у детей (на примере г. Москвы). Особенности статистического учета.....	116
4.2. Анализ особенностей статистических учетных форм	118
4.3. Анализ возможностей использования функционала медицинской информационной системы для оценки / мониторинга заболеваемости аллергических заболеваний	122
4.4. Сравнительный анализ заболеваемости аллергическими болезнями по данным статистической учетной формы и сведениям медицинской информационной системы	126
4.5. Использование возможностей медицинской информационной системы на первом и втором уровнях системы здравоохранения. Маршрутизация детей с аллергическими болезнями на современном этапе	129
ГЛАВА 5. ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ ОБРАБОТКА КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ	135
5.1. Интеллектуальная обработка клинических данных в диагностике и верификации диагноза бронхиальной астмы у детей на приеме у педиатра.....	135
5.2. Возможности медицинской информационной системы для мониторинга контроля бронхиальной астмы у детей на первых двух уровнях системы здравоохранения	152
5.2.1. Алгоритм ведения детей с бронхиальной астмой в рамках приема педиатра, включая контроль течения заболевания и процесс маршрутизации пациента с использованием системы помощи принятия врачебных решений, возможной к реализации в медицинской информационной системе.....	155

5.2.2. Алгоритм ведения детей с бронхиальной астмой в рамках приема аллерголога, включая контроль течения заболевания и процесс маршрутизации пациента с использованием системы помощи принятия врачебных решений, возможной к реализации в медицинской информационной системе	162
5.2.3. Клинический пример 3	174
ГЛАВА 6. ДИАГНОСТИКА И ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕЙ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОВРЕМЕННЫХ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ	179
6.1. Интеллектуальная обработка клинических данных в диагностике и верификации диагноза атопический дерматит у детей в первичном педиатрическом звене	179
6.2. Модель усовершенствования медицинской информационной системы для мониторинга степени тяжести и контроля атопического дерматита у детей	182
6.3. Клинический пример 4	190
6.4. Интеллектуальная обработка клинических данных в диагностике и верификации диагноза хроническая крапивница у детей на приеме у педиатра	193
6.5. Модель усовершенствования медицинской информационной системы для мониторинга степени тяжести и контроля хронической крапивницы у детей	196
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	200
ВЫВОДЫ	236
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	239
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	241
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	244

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В последние десятилетия во всем мире отмечается рост распространенности аллергических заболеваний (АЗ), в том числе и бронхиальной астмы (БА) [12, 185]. В свою очередь, неоднократно и убедительно показано, что распространенность БА, по данным официальной статистики, ниже реальных показателей и ниже показателей количества детей с симптомами, характерными для БА [57]. Практически неизменные ежегодные официальные данные свидетельствует о том, что проблема гиподиагностики АЗ сохраняется, а методология сбора и регистрации официальных эпидемиологических сведений требует усовершенствования. Это связано, в том числе и с тем, что диагноз наиболее распространенных АЗ (БА, атопический дерматит (АтД), аллергический ринит (АР), крапивница) верифицируется на основании анамнеза и характерных симптомов, то есть является клиническим. Большую роль играет и тот факт, что важной характеристикой аллергической патологии, усложняющей статистический учет, является мультиморбидность — наличие у одного пациента одновременно нескольких диагнозов (БА, АР, крапивницы, АтД). Фиксация всех диагнозов в данном случае осуществляется не всегда, и пациент «находится» на диспансерном наблюдении и статистически «учитывается» лишь по диагнозу, который фигурирует как основной [67].

Учитывая разнообразие АЗ у детей и трудности дифференциальной диагностики, актуальной является разработка инструментов, позволяющих своевременно заподозрить и в дальнейшем диагностировать заболевание на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи, поскольку именно педиатры поликлиник первыми сталкиваются с этой группой пациентов.

Существуют заболевания, диагностика которых особенно трудна и требует нестандартного подхода, включая углубленное генетическое обследование.

В аллергологии это наследственный ангионевротический отек (НАО), при котором время от первого проявления (атаки) до верификации диагноза составляет в среднем 13,5 лет [37]. НАО – генетически детерминированное заболевание, характеризующееся повторяющимися отеками, поражающими подкожные и/или подслизистые слои ткани, лицо, губы, шею, конечности, ротовую полость, кишечник и/или гортань. В последнем случае заболевание становится опасным для жизни. Наиболее трудным в диагностике является НАО с нормальным количественным и функциональным уровнем C1-ингибитора с мутациями в генах *F12, PLG, ANGPT1, KNG1, MYOF, HS3ST6* [72]. 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 [57] свидетельствует, что проблема гиподиагностики аллергических болезней сохраняется, а методология сбора и регистрации официальных эпидемиологических сведений требует усовершенствования. Учитывая разнообразие АЗ 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.

В настоящее время продолжается активное внедрение медицинских информационных систем (МИС), которые объединяют электронные медицинские карты, данные лабораторных и инструментальных исследований, систему помощи принятия врачебных решений (СППВР) и многое другое в зависимости от региона и страны, но потенциал МИС как инструмента ранней диагностики и мониторинга контроля аллергической патологии у детей практически не используется [60].

Функционал и возможности медицинских электронных систем в качестве источника эпидемиологической информации АЗ у детей не исследовался и

не проводился сравнительный анализ с данными формы федерального статистического наблюдения № 12 (ФСН №12).

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 [35].

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 АЗ, позволит врачам своевременно диагностировать и контролировать АЗ.

Таким образом, определение потенциала возможности использования электронных медицинских систем как инструмента диагностики, оценки/мониторинга контроля и маршрутизации детей с АЗ, 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 [57, 60, 116, 164, 212, 220, 259, 275]. За последние 10 лет в области цифровизации системы

здравоохранения в Российской Федерации были достигнуты значительные успехи: была утверждена Концепция создания Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ) [60]; внедрена единая информационно-аналитическая система г. 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 (АПЦ), городских больницах, станциях скорой медицинской помощи и ряде других московских медицинских организаций [57].

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 [116, 164, 212, 220, 259, 275]. 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, становится очевидной необходимость оптимизации процесса оказания медицинской помощи детям с АЗ, 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 персонифицированного

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 наследственного ангионевротического отека 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 БА в условиях амбулаторно-поликлинических центров. Проанализировано сочетание БА у детей с другими АЗ (с учетом мультиморбидности) в разных возрастных периодах.

Показаны этапы дифференциальной диагностики рецидивирующих ангиоотечков у детей в амбулаторном звене с результатами применения полногеномного секвенирования при диагностическом поиске у детей с наследственным ангиоотеком с нормальным уровнем C1-ингибитора. Изучены новые мутации в 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 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

дальнейшего структурирования и совершенствования диагностики и дальнейшего динамического наблюдения детей с данными заболеваниями.

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

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

Созданы и апробированы алгоритмы процесса постановки и подтверждения окончательных диагнозов и дальнейшего мониторинга контроля у детей с АЗ и процесса бесшовной электронной маршрутизации пациентов с данными диагнозами в МИС.

Теоретическая и практическая значимость работы

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

В ходе исследования проведен анализ количества и своевременность постановки диагноза БА у детей в условиях АПЦ. 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. Москвы и дана объективная оценка ЕМИАС в качестве инструмента статистического учета и источника эпидемиологических данных. Разработаны алгоритмы постановки, подтверждения

диагноза и дальнейшего динамического мониторинга контроля АЗ 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, могут 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 АЗ. Создан алгоритм и разработана модель бесшовной маршрутизации с применением СППВР и интеллектуальной обработки клинических данных с учетом имеющихся возможностей и потенциала МИС.

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 четырём 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 и 95% доверительный интервал. Проверка гипотез была двусторонней, статистически значимыми считали связи при $p < 0,05$.

Полноэкзомное секвенирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) выполняли на платформе Illumina NextSeq 500 методом парно-концевого чтения (2x151 пар нуклеотидов) со средним покрытием не менее 70–100х. 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 гене *MYOF*, мутаций гена

HS3ST6, гена *F12* использовали протокол PANTHER-PSEP [251], позволяющий на базе оценки сохранности/стабильности анализируемой позиции в млн лет прогнозировать патогенетическую значимость выявленных мутаций. Для прогноза патогенетической значимости выявленных мутации использовали веб-ресурсы PhD-SNPg [253], PolyPhen-2 – Polymorphism Phenotyping v2 [254], I-MutantDisease [200].

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 БА, в том числе в сочетании с другими АЗ, 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 попадающими под классическую схему постановки диагноза, позволяет выявить патогенную природу, клиническую и диагностическую значимость впервые обнаруженных мутаций для НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора.
3. Проведенный сравнительный анализ заболеваемости аллергическими патологиями по реестрам аллергологов и педиатров из ЕМИАС (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. Персонифицированный подход к ведению детей с АЗ 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 диссертации

Диссертационная работа изложена на 278 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, 4 глав результатов собственных исследований и их обсуждения (представлены 4 клинических случая), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 48 рисунками. Список литературы состоит из 320 источников, в том числе 224 на иностранных языках.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Аллергические заболевания у детей – современные эпидемиологические данные (эпидемиология в мире, России и Москве)

Точные сведения о реальной распространенности и инцидентности — об истинном количестве больных конкретных возрастных категорий с подтвержденным заболеванием — являются необходимым слагаемым успеха для оказания качественной медицинской помощи как в организационном аспекте, при планировании процессов, так и в экономическом — для формирования бюджета на расходы здравоохранения. При этом, с одной стороны, такие данные отражают эффективность уже применяемых диагностических алгоритмов, а с другой — абсолютно зависимы от использующихся эпидемиологических подходов — процедур и инструментов фиксации и анализа сведений о заболеваемости.

Организация и проведение полноценных крупномасштабных — популяционных — эпидемиологических исследований весьма трудоемки и времязатратны, полученные результаты могут иметь расхождения и полностью зависят от выбранной методологии (показано, что данные самоотчетов респондентов в разы выше цифр, полученных в исследованиях, включающих этап выборочного клинического обследования) [67, 164].

Такие расхождения отмечены для множества нозологий, в том числе для аллергических болезней. Так, по данным из отчета Centers for Disease Control and Prevention, США, за 2021 год распространенность БА у детей до 18 лет составила 6,5% (Standard error – Se – 0,32). Из них у детей от 0 до 4 лет 1,9%, в возрасте от 5 до 11 лет 7,5% (Se 0,58), у детей 12–14 лет 8% (Se 0,84), у детей 15–17 лет 9,5% (Se 0,88) [238]. В Европейском союзе по данным на 2019 г. БА выявлена у 17,79% детей в группе 5–9 лет, 16,07% в группе 10–14 лет и 11,54% в группе 15–19 лет. При этом астмоподобные симптомы в данных группах наблюдались у 23,35%, 25,41% и 19,69% соответственно [13, 185]. Показано, что данные официальной статистики «занижают» эпидемиологические показатели и

в Российской Федерации. Так, по данным официальной статистики, в 2019 г. в Российской Федерации распространенность БА в возрастных группах 0–14 и 15–17 лет составила 0,97% и 2,04% соответственно [12]. В 2021 г. распространенность астмы и астматического статуса среди детей в Российской Федерации в возрасте 0–14 и 15–17 лет составили 0,89% и 1,87% соответственно. В г. Москве по официальным данным за 2021 г. распространенность БА среди детей в возрасте до 14 лет составила 0,73%, в возрасте 15–17 лет – 2,17% [63, 64]. При этом, неоднократно и убедительно показано, что распространенность аллергических заболеваний, в том числе и БА, по данным официальной статистики ниже реальных показателей [53, 75]. Так, по результатам исследований International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) фазы II БА диагностирована в среднем у 4,7% первоклассников (7–8 лет) и 5,3% подростков в возрасте 13–14 лет [114, 315]. По результатам клинико-эпидемиологического исследования Global Allergy and Asthma Excellence Network (GA²LEN) (сплошного анкетирования и выборочного комплексного обследования), проведенного среди подростков 15–18 лет в 2008–2009 гг. с участием двух центров Российской Федерации (гг. Москва и Томск), истинная распространенность аллергических болезней существенно ниже встречаемости симптомов — в 4 и 3,2 раза, меньше «текущей заболеваемости» — в 1,4 и 2,8 раза и одновременно значительно выше официальных статистических показателей — в 2 и 20,8 для астмы и АР соответственно [53].

Таким образом, на сегодняшний день, сохраняющиеся стабильно низкие официальные цифры распространенности БА в Российской Федерации (которые значимо ниже как официальных общемировых данных, так и данных из отечественных исследований, выполненных по стандартному эпидемиологическом протоколу) и расхождение показателей астмоподобных симптомов и диагностированной БА создают предпосылки к тому, что значительная часть пациентов не получает должного лечения, что в конечном итоге сказывается на уровне жизни маленьких пациентов и их родителей.

Еще одним распространенным АЗ у детей является АтД. АтД – это системное, хроническое, рецидивирующее, воспалительное заболевание, поражающее кожу и обусловленное генетической предрасположенностью, нарушением иммунной регуляции и дефектом эпидермального барьера, а также воздействием внешних факторов окружающей среды [34]. В последние десятилетия заболеваемость АтД неуклонно растет, и составляет до 20% среди детского населения [118]. В Российской Федерации в 2020 году заболеваемость АтД у детей в возрасте от 15 до 17 лет составила 374,1 случаев на 100 000 соответствующего населения, распространенность – 1134,0 случаев на 100 000 соответствующего населения [29]. Распространенность заболевания в общей популяции среди взрослого населения Европейского союза оценивается в 3–5% [21, 119].

Несмотря на частый, ранний дебют заболевания в младенческом или раннем детском возрасте, у 10–20% детей с АтД симптомы сохраняются до подросткового возраста. Более того, у части пациентов с разрешившимися симптомами АтД в детстве, в пубертате часто происходит рецидив заболевания. По распространенности в раннем детском возрасте АтД чаще встречается у мальчиков, однако в подростковом возрасте распространенность заболевания выше среди девочек, что возможно объясняется гормональным влиянием [117].

Еще одним кожным проявлением атопии является крапивница, которая может сопровождаться появлением ангиоотечков (АО). Изолированные АО либо в сочетании с проявлениями крапивницы довольно широко распространены в педиатрической популяции, и практически любой специалист с той или иной частотой сталкивается с данной патологией.

В зависимости от медиатора АО классифицируется как брадикинин-опосредованный или гистамин-опосредованный. Достоверная информация об эпидемиологии гистамин-индуцируемых АО крайне ограничена. По результатам общенационального исследования, проведенного в Дании, ненаследственный АО в течение жизни отмечается у 4,9% в общей популяции [223]; в аналогичном исследовании, проведенном в Японии, распространенность

АО составляет 7,4% [257]. Международные данные о распространенности ненаследственных АО в детской популяции отсутствуют. Это относится и к информации о распространенности данной патологии в Российской Федерации. Вероятно, это связано с трудностями статистического подсчета различных видов АО и отсутствием четких критериев шифрования по существующей классификации Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10). Одним из АО, в патогенезе развития которого участвует брадикинин, является НАО [37, 166, 286]. НАО относится к первичным иммунодефицитам без инфекционных проявлений [32, 59].

Истинная распространенность НАО, в том числе и НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора неизвестна [37, 194]. Согласно результатам систематического исследования, обобщившего многочисленные данные из различных стран по этой проблеме, расчетная распространенность С1-ингибитора НАО варьирует от 1,1 до 1,6 случая на 100 000 населения (в зависимости от региона от 1:50 000 до 1:100 000) [176].

К заболеваниям, протекающим с возникновением АО, относят и крапивницу. На сегодняшний день крапивницу разделяют по продолжительности течения, по типам и подтипам. По классификации различают острую (симптомы проявляются менее 6 недель) и хроническую (симптомы более 6 недель) виды крапивниц. К хроническим видам крапивницы относят спонтанную (ранее также использовался термин идиопатическая) и разные типы индуцированных крапивниц: симптоматический дермографизм, индуцируемая холодом, крапивница от давления, солнечная крапивница, индуцируемая теплом, вибрационный АО, аквагенная, холинергическая и контактная [166, 286]. Такая вариабельность в возникновении клинических симптомов, а также частое сочетание спонтанной и индуцированных форм крапивницы может приводить к задержке постановки корректного диагноза. Встречаемость разных форм крапивницы в педиатрической практике различается в разных странах: по данным отечественных исследователей врачи чаще встречаются с острой (62%), чем с хронической (10,5%) крапивницей ($p < 0,03$) [37].

Хроническая крапивница (ХК) – это заболевание, поражающее лиц любого возраста, длительность течения которой может быть разной, но обычно болезнь протекает в течение нескольких лет [36, 286]. Распространенность ХК за последнее десятилетие во всех странах мира выросла в 2–10 раз [167, 168, 256, 278]; при этом хроническая спонтанная крапивница (ХСК) поражает до 0,5–5% населения [22, 298]. По данным систематического обзора и мета-анализа, распространенность ХК у взрослых в общей популяции составляет 0,7 и 1,4% соответственно, у детей до 15 лет – до 1,1% [138, 142, 172, 256, 299]. В основном ХК поражает людей среднего возраста, с медианным возрастом дебюта заболевания на 2–4 декаде жизни, чаще болеют женщины (до 80% всех пациентов), однако в педиатрической популяции такого распределения полов не наблюдается [256].

Несомненно, дополнительным фактором, создающим трудности статистического учета и достоверной оценки распространенности АЗ в общей популяции, включая детей, играет мультиморбидность — наличие у одного пациента одновременно нескольких диагнозов (БА, АР, аллергического конъюнктивита, АтД). Фиксация всех диагнозов в данном случае осуществляется не всегда и пациент «находится» на диспансерном наблюдении / статистически «учитывается» лишь по одному из диагнозов [13, 39].

В то же время константность официальных данных в динамике свидетельствует, что проблема гиподиагностики аллергических болезней сохраняется, а методология сбора и регистрации официальных эпидемиологических сведений требует усовершенствования [9, 57].

В качестве достаточно надежного источника медицинской информации возможно рассмотреть регистры (популяционные, страновые, региональные — как полноценные многофункциональные инструменты длительного динамического наблюдения); однако лишь единичные страны мира обладают такими инструментами [165].

В настоящее время для зарубежных и отечественных исследователей основными источниками эпидемиологических данных в большинстве случаев

являются сведения медицинской документации, а также МИС — как отдельных медицинских организаций, так и региональных служб здравоохранения [79].

В то же время использование различных МИС здравоохранения в качестве ресурса эпидемиологических сведений имеет ряд ограничений, например, техническую несовместимость, в результате которой медицинские работники испытывают трудности при обмене файлами [9, 57], отличающийся/сложный веб-дизайн интерфейса [149, 163], особенности требований к обеспечению безопасности данных [103, 285], различную функциональность [217, 252], недостаточную профессиональную поддержку [162, 247], ограничения доступа в систему (например, удаленного) [102, 149], низкое качество внесенных данных [154, 302]. Большинство указанных проблем возникают вследствие несоблюдения стандартов, процедур и пользовательских рекомендаций [112].

1.2. Оценка существующих методов статистического учета заболеваемости и современные возможности медицинских информационных систем.

Интеллектуальный анализ клинических данных

В Российской Федерации традиционным источником информации для изучения заболеваемости является форма федерального статистического наблюдения № 12 (ФСН № 12, Форма № 12) («Сведения о числе заболеваний зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации»), в которой фиксируются все случаи заболеваний, выявленные как при обращении за медицинской помощью, так и в ходе профилактических осмотров и диспансеризации у всего населения, прикрепленного к конкретной медицинской организации. ФСН № 12 используется в том числе и для формирования сведений для ЕГИСЗ, действующей с 2011 г., и ежегодных статистических материалов, представляемых органами государственной власти субъекта Российской Федерации в сфере охраны здоровья Минздраву России и территориальному органу Росстата в субъекте Российской Федерации.

Форма № 12 ежегодно утверждается приказом Федеральной службы государственной статистики. В настоящий момент действует ФСН № 12, утвержденная приказом Росстата от 27 октября 2023 года № 533 «Об утверждении формы федерального статистического наблюдения с указаниями по ее заполнению для организации министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения» [62].

Форма № 12 – это ежегодный отчетный документ, составляемый всеми медицинскими организациями, состоящими в номенклатуре медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь пациентам в амбулаторных условиях.

Организация, имеющая в своем составе подразделения, оказывающие медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и ведущая только консультативный прием, составляет ФСН № 12 по соответствующим строкам лишь в том случае, если в данной организации у пациентов не только выявляются эти заболевания, но и осуществляется их лечение, а также диспансерное наблюдение за пациентами.

Форма № 12 составляется по данным обращаемости населения в медицинские организации на основании регистрации заболеваний в первичной учетной документации, которые утверждены приказом от 15 декабря 2014 года №834н «Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков их заполнения» [61].

Первичную документацию составляют:

- 1) форма № 025/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях»;
- 2) форма № 025-1/у «Талон пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях»;
- 3) форма № 030/у «Контрольная карта диспансерного наблюдения».

Форма № 12 представлена шестью разделами табличного вида, содержащими статистическую информацию о количестве заболеваний и факторах, влияющих

на состояние здоровья населения и обращения в медицинские организации.

Разделы формы федерального статистического наблюдения № 12:

- 1) дети (0–14 лет включительно);
- 2) дети первых трех лет жизни;
- 3) дети (15–17 лет включительно);
- 4) взрослые 18 лет и более;
- 5) взрослые старше трудоспособного возраста;
- 6) диспансеризация студентов высших учебных учреждений.

Разделы 1–5 содержат информацию об общем количестве зарегистрированных заболеваний, разделенных по классам и нозологическим формам с указанием кода по МКБ-10. В таблице указывается количество заболеваний, выявленных впервые в жизни, в том числе при прохождении профилактических осмотров. Отражается количество пациентов, взятых под диспансерное наблюдение, снятых с диспансерного наблюдения и состоящих под диспансерным наблюдением на конец отчетного года.

Таким образом, ФСН № 12 отражает полноценную статистическую картину о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, получающих медицинскую помощь во всех государственных медицинских учреждениях, расположенных на территории Российской Федерации.

Контроль за качеством сбора и обработки статистической отчетности ФСН № 12 осуществляется на уровне уполномоченного органа государственной власти, что свидетельствует о качестве, полноте и достоверности статистических данных.

В начале XXI века появилась необходимость трансформации всего государственного управления в Российской Федерации, в том числе и в области здравоохранения. Это обусловлено изменениями, происходящими, как на внешнеполитической арене, так и во внутреннем социально-экономическом пространстве.

Дебют цифровизации системы здравоохранения в Российской Федерации, которая является неотъемлемым этапом процесса цифровой трансформации всего

государственного управления, состоялся более 10 лет назад, когда, с целью перехода к «цифре» в области медицины, приказом Минздравсоцразвития России от 28 апреля 2011 года № 364 была утверждена Концепция создания Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения – ЕГИСЗ [60].

Уже в 2015 году постановлением Правительства г. Москвы было утверждено Положение об автоматизированной информационной системе города Москвы «Единая медицинская информационно-аналитическая система города Москвы» (ЕМИАС) – Положение о ЕМИАС от 20 января 2015 года № 16-ПП, что фактически означало принятие решение о создании этой системы.

В 2018 году президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам утвержден Паспорт национального проекта «Здравоохранение» [69], в котором цифровизация определена как одна из основных задач [9].

ЕМИАС является государственной информационной системой и создавалась как часть регионального фрагмента Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения г. Москвы, интегрированного с федеральным сегментом ЕГИСЗ. Одной из основных целей ЕМИАС является повышение качества доступности и медицинской помощи, оказываемой населению г. Москвы, а также повышения эффективности управления системой здравоохранения в г. Москве с использованием информационно-телекоммуникационных технологий.

В настоящее время результатом цифровизации области здравоохранения в Москве явилось внедрение ЕМИАС во все городские амбулаторно-поликлинические центры, городские больницы, станции скорой медицинской помощи и ряд других городских медицинских организаций [57].

Основным документом, регламентирующим функционирование ЕМИАС, является Положение от 20 января 2015 года № 16-ПП, в соответствии с которым к функциям Системы, относятся, в том числе:

«1.6.1. Обеспечение сбора, обработки, систематизации, хранения и предоставления информации, в том числе характеризующей деятельность медицинских

организаций государственной системы здравоохранения города Москвы, медицинских организаций, не входящих в государственную систему здравоохранения города Москвы и осуществляющих медицинскую деятельность на территории города Москвы...

1.6.7. Формирование и ведение медицинской отчетности медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы, медицинских организаций, не входящих в государственную систему здравоохранения города Москвы и осуществляющих медицинскую деятельность на территории города Москвы.»

На сегодняшний день ЕМИАС для медицинских работников — необходимый инструмент ежедневной клинической практики, для исследователей — перспективный ресурс, база демографических, анамнестических, лабораторных данных. Однако лишь в небольшом количестве публикаций, размещенных в базе Российского индекса научного цитирования, указано на использование возможностей ЕМИАС для извлечения дополнительных сведений и их анализа [26, 46, 58, 86, 90]. Единичные публикации содержат результаты анализа причин смертности, продолжительности жизни при отдельных нозологиях [66, 84]. Отдельные исследования описывают роль ЕМИАС в анализе организационного процесса — параметров качества оказания медицинской помощи [77]; найдено лишь две работы, посвященные анализу эпидемиологических данных взрослых пациентов с использованием сведений из ЕМИАС — распространенности ХК [94] и тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения [52].

Несомненно, сложно переоценить значимость данного вопроса, тем более что функции сбора, хранения и обработки статистической информации посредством ЕМИАС зафиксированы на законодательном уровне и закреплены соответствующим нормативным правовым актом.

Кроме того, до настоящего времени не изучали возможности ЕМИАС как источника эпидемиологической информации об аллергических заболеваниях у детей.

Таким образом, поиск и реализация цифровых инструментов в рамках функционального потенциала МИС (на примере ЕМИАС) для использования ее в качестве как оптимальной системы статистического учета эпидемиологических сведений, так и инструмента оценки/мониторинга аллергических болезней у детей безусловно вызывает исследовательский интерес.

Это поможет, в том числе, решить задачи Системы, указанные в Положении о ЕМИАС от 20 января 2015 года № 16-ПП, а именно:

«1.5.1. Повышение качества и доступности оказания медицинской помощи населению в городе Москве и обеспечение преемственности лечебно-диагностического процесса между медицинскими организациями, осуществляющими медицинскую деятельность на территории города Москвы, при оказании медицинской помощи населению в городе Москве.

1.5.2. Создание единого информационного пространства системы здравоохранения в городе Москве....

1.5.4. Оптимизация и повышение эффективности функционирования системы здравоохранения в городе Москве.

1.3. Бремя неконтролируемого течения аллергических заболеваний и их влияние на качество жизни, связанное со здоровьем

1.3.1. Бронхиальная астма

Бронхиальной астмой (БА) во всем мире страдают 262–339 млн человек [183]. Плохо контролируемая и неконтролируемая БА негативно сказывается на качестве жизни как самих детей с данным заболеванием, так и членов их семей. Дети чаще пропускают занятия в школе, могут иметь проблемы социального взаимодействия и хуже переносят физические нагрузки, в том числе, занятия спортом и игры со сверстниками [144, 290]. Маленькие пациенты чаще страдают от тревоги, чем дети без астмы [111]. Частота развития тревожных и депрессивных симптомов у их родителей/опекунов выше по сравнению с лицами, ухаживающими

за здоровыми детьми [160]. Недостаточный контроль симптомов заболевания также ассоциирован с ухудшением качества сна у детей-астматиков и их родителей [304].

Пациенты с тяжелой, неконтролируемой формой астмы составляют $\leq 5\%$ от всех пациентов с БА [7, 15, 184, 258, 274]. БА является проблемой общественного здравоохранения во всех странах независимо от уровня их экономического развития [7]. БА обуславливает большое экономическое бремя для общества. В США ежегодные прямые затраты, связанные с астмой, оценивались в 56 млрд долларов США в 2013 году, при этом пациенты с тяжелой астмой несут примерно половину этих расходов – 28 млрд долларов США [27]. В Российской Федерации экономическое бремя БА с учетом непрямых затрат составляет 13,7 млрд руб. в год, при этом наибольший ущерб ассоциирован с лечением обострений БА [7]. Значительная доля обострений приходится на больных с тяжелой БА (ТБА). Эти пациенты часто внепланово обращаются за медицинской помощью, в том числе неотложной, госпитализируются и составляют группу повышенного риска летального исхода. Стоимость лечения таких случаев составляет не менее 50% от общих затрат на терапию БА [27].

Несмотря на то, что неконтролируемая ТБА затрагивает меньшее количество пациентов среди БА, именно на ее долю приходится 40% всех прямых затрат, связанных с БА [169]. Пациенты с неконтролируемой ТБА несут в три раза больше расходов, чем пациенты с тяжелой, контролируемой ТБА, что составляет примерно 75% расходов здравоохранения, связанных с ТБА. Это происходит по причине того, что пациенты с тяжелым, неконтролируемым заболеванием приводят к незапланированному использованию ресурсов здравоохранения. Так, согласно исследованию NOVELTY (2016), пациенты с неконтролируемой ТБА в три раза чаще госпитализировались в стационар и в два раза чаще посещали врачей неотложной помощи по сравнению с пациентами с контролируемой ТБА [304]. Исследование показало, что уровень затрат системы здравоохранения был значительно выше у пациентов с неконтролируемой ТБА по сравнению с пациентами с контролируемой ТБА.

Также стоит отметить, что неконтролируемая ТБА тесно сопряжена с применением повышенных доз пероральных глюкокортикостероидов (ГКС), что также несет дополнительное экономическое бремя, связанное с лечением осложнений от ГКС [105, 188]. Пациенты на ГКС в среднем на 43% (95% доверительный интервал (ДИ): 27%, 59%) дороже с точки зрения здравоохранения по сравнению с пациентами, которые не принимают ГКС [169]. Так, в исследовании P. Lefebvre et al., проведенном в 2015 году на основе данных Британского Реестра торакального общества по БА, изучались различия в стоимости лечения среди пациентов с неконтролируемой ТБА, а именно проводилась корреляция уровня затрат системы здравоохранения и различных кумулятивных доз стероидов. Пациенты, принимающие средние и высокие дозы системных ГКС госпитализировались в отделения неотложной помощи на 31% ($p=0,0004$) и на 78% ($p<0,0001$) больше соответственно, количество госпитализаций в стационар было больше на 25% ($p<0,0001$) и 59% ($p<0,0001$) и на 22% ($p<0,0001$) и 35% ($p<0,0001$) больше обращений в аптеки из-за осложнений, связанных с приемом системных ГКС, по сравнению с пациентами, которые принимали низкие дозы системных ГКС [105].

Помимо прямых затрат со стороны системы здравоохранения, неконтролируемая ТБА связана со значительными нарушениями производительности труда, как у самих пациентов, так и у лиц, осуществляющих уход за пациентами [141, 188, 229, 284]. Например, в исследовании H. Müllerová et al. (2020) была выявлена сниженная производительность труда и частые невыходы на работу в связи с обострениями у пациентов с неконтролируемой ТБА по сравнению с пациентами с контролируемой ТБА [141]. Это указывает на то, что неконтролируемая ТБА связана со значительным косвенным экономическим бременем для общества и государства в целом [141]. В крупном исследовании TENOR (2007), которое представляло собой трехлетнее многоцентровое наблюдательное когортное исследование ($n = 4756$), у пациентов, которые получали максимальную дозу ингаляционных ГКС и длительно действующих β_2 -агонистов, но все еще страдали от неконтролируемой БА, было потеряно

13 дополнительных дней работы по сравнению с пациентами с контролируемой БА. Это привело к косвенным затратам в размере 1 237–2 069 долларов США на одного пациента в год [188].

Низкий контроль заболевания также в значительной степени связан и с косвенными затратами, с потерей трудоспособности и невыходом на работу пациентов в связи с частыми обострениями, которые могли требовать длительных госпитализаций в стационаре [229, 284]. В исследовании 2009 года, проведенном в США, данные о невыходе на работу были зафиксированы у 10 470 взрослых с БА, 2 535 взрослых, осуществляющих уход за детьми с БА, и 3 028 детей с БА [284].

Таким образом, большой экономический ущерб БА обусловлен не только прямыми затратами на подготовку специалистов, оказание неотложной помощи и регулярную фармакотерапию, но и косвенными расходами, связанными с потерей производительности из-за снижения качества жизни, пропусков работы родителями пациентов и школы детьми [13, 35]. Поэтому для его уменьшения крайне важно диагностировать БА на ранних этапах и добиваться хорошего контроля симптомов.

1.3.2. Бремя атопического дерматита

Атопический дерматит (АтД) может значительно ухудшать качество жизни пациентов (КЖ), вследствие зуда и появления высыпаний на видимых участках кожи. Согласно исследованию глобального бремени болезней, у АтД самое высокое бремя на годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности (disability-adjusted life-year, DALY) среди всех кожных заболеваний. Стандартизированный по возрасту показатель АтД по DALY на 75% выше по сравнению с псориазом и на 82% по сравнению с крапивницей, что более чем в два раза превышает бремя любого другого кожного заболевания [281].

Кроме того, АтД может оказывать вторичное воздействие на семью пациента или лиц, ухаживающих за ним. М. Basra, А. Finlay (2007) [121] предложили концепцию «большого пациента» (“Greater patient”) для описания группы близких

к пациенту людей, на которых в той или иной степени влияет его болезнь. Бремя членов семьи больного АтД, как правило, связано с диетическими и бытовыми изменениями, а также финансовыми затратами. Родители детей с АтД также чаще испытывают негативные психосоциальные последствия заболевания, у взрослых повышается риск тревожности и депрессии (отношение шансов (ОШ) 1,46 (95% ДИ: 1,22–1,74; $p < 0,01$)), а также появления суицидальных мыслей (ОШ 1,40; 95% ДИ: 1,1–1,7; $p = 0,0066$)) [262]. Подростки с АтД наиболее тяжело переживают заболевание, так как находятся в переходной и уязвимой фазе роста с сопутствующими биологическими, когнитивными, социальными и эмоциональными преобразованиями. В этом возрасте внешность и самовосприятие играют более важную роль, чем в детстве и взрослой жизни, поэтому влияние АтД на КЖ у подростков особенно велико. Подросткам чаще всего необходим быстрый и стойкий эффект от терапии, при этом надо учитывать, что приверженность к лечению обычно низкая [203].

Кроме того, в ряде исследований было доказано, что негативные последствия АтД для психического здоровья подростков включают повышенный риск развития депрессии, синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), тревожности и расстройств поведения, нарушений сна, а также появления суицидальных мыслей. Так, в исследовании Р. Yaghmaie et al. (2013) было проанализировано 92 642 ребенка 0–17 лет из базы данных Национального исследования здоровья детей. Было обнаружено, что вероятность наличия СДВГ была значительно выше у детей с АтД по сравнению с контрольной группой детей без АтД (ОШ 1,87; 95% ДИ: 1,54–2,27). Скорректированные ОШ для депрессии, тревоги, расстройства поведения и аутизма составили 1,81 (95% ДИ: 1,33–2,46), 1,77 (95% ДИ: 1,36–2,29), 1,87 (95% ДИ: 1,46–2,39) и 3,04 (95% ДИ: 2,13–4,34), соответственно, и все эти параметры были статистически значимыми. Таким образом, наблюдалась четкая зависимость между распространенностью психических расстройств и наличием АтД [316].

По данным исследования А. Norev et al. (2017) частота СДВГ у детей с АтД в возрасте 0–18 лет ($n = 840$) составила 7,1% по сравнению с 4,1% в контрольной

группе ($n = 900$). СДВГ чаще встречался у мальчиков с АтД (9,6% vs 5,2%, ОШ 1,9; 95% ДИ: 1,1–3,2) [268].

Наличие АтД может приводить к развитию суицидальных мыслей у подростков (ОШ 1,284; 95% ДИ: 1,108–1,224), при этом у трети из них были жалобы на депривацию сна (сон менее 6 часов в сутки) [218]. Расстройство сна негативно влияет на нейрокогнитивные функции и эмоциональное здоровье подростков, повышая риск психических заболеваний, а также депрессии, тревоги и усталости.

В кросс-секционном исследовании, проведенном Y. Kyung et al. (2020) в Корее, было продемонстрировано, что подростки от 12 до 18 лет с АтД воспринимали себя несчастными, подверженными стрессу, депрессии и имели проблемы со сном гораздо чаще по сравнению с подростками без данной патологии [189]. При этом среди подростков с АтД распространенность стресса составила (59,1%), депрессии (27,8%) и суицидальных мыслей (13,9%) ($p < 0,001$) соответственно.

Согласно исследованию M. Muzzolon et al. (2021) риск психических расстройств был выше у детей со среднетяжелым/тяжелым течением АтД по сравнению с детьми, имеющими легкую форму заболевания [232]. АтД способствует развитию эмоциональной реактивности (изменение настроения/самочувствия, паника, беспокойство, эмоциональная уязвимость), проблем с мышлением (беспокойство, ригидность, одержимость) и антисоциального поведения (социальное отчуждение, социальная изоляция, дискриминация и стигматизация).

Таким образом, АтД оказывает глубокое воздействие на психическое здоровье подростков, поэтому необходим междисциплинарный подход с проведением специализированных консультаций для выявления возможных изменений в психическом здоровье, а также оценки симптомов дерматита и терапевтического лечения [269].

Последствия АтД у детей заключаются не только в тяжелом бремени заболевания для родителей и пациента и повышенном риске психических

расстройств, но и могут влиять на всю последующую жизнь. В одном исследовании была проанализирована вероятность получения высшего образования среди пациентов с АтД ($n=10\,173$), диагностированным в возрасте до 16 лет. Данная когорта была взята из Датского национального регистра пациентов, родившихся в период с 1977 по 1993 год. Здоровая группа контроля составляла 234 683 человек. Легкая/умеренная степень АтД была связана с уменьшением шансов на завершение базового школьного образования (отношение рисков (ОР) 0,92; 95% ДИ: 0,90–0,95) и бакалавриата (ОР 0,96; 95% ДИ: 0,93–0,98). Тяжелая степень АтД была ассоциирована с уменьшением шансов на получение бакалавриата (ОР 0,86; 95% ДИ: 0,80–0,92), специалитета (ОР 0,90, 95% ДИ: 0,84–0,97) и магистратуры (ОР 0,66; 95% ДИ: 0,53–0,81) [133].

В другом исследовании было показано, что более одной трети пациентов с АтД не могут получить определенное образование или работу из-за своего заболевания по причине страха перед ухудшением состояния АтД, страха развития хронической экземы рук или боязни вторичной инфекции [198]. Практикующим врачам необходимо знать о долгосрочных последствиях детского АтД на дальнейшую жизнь и получение образования и обсуждать это с родителями.

Кроме того, обострения АтД и связанные с ним госпитализации, прохождение лечения в амбулаторных условиях могут приводить к тому, что учащиеся могут пропускать значительное количество учебных дней. Хронический абсентеизм определяется как пропуск 10% учебных дней (или 15 дней в году и более или 3-х дней в месяц) в течение академического года по любой причине [106]. В исследовании В. Cheng et al. (2021) было показано, что АтД ассоциирован с хроническим абсентеизмом (логистическая регрессия; скорректированное ОШ 1,42; 95% ДИ 1,13–1,78), при тяжелом АтД риск пропуска был выше (ОШ 2,00; 95% ДИ 1,21–3,32). Среди детей с АтД ($n=3132$) 67,7% ($n=1544$) пропустили ≥ 1 учебный день, а 120 (3,9%) пропустили ≥ 15 учебных дней в году из-за заболевания [132]. Именно поэтому одним из критериев определения неконтролируемого течения АтД, который был выбран, является оформление больничного листа в связи с заболеванием. Пропуски занятий в школе тесно

связаны со снижением успеваемости и увеличением вероятности отчисления до окончания средней школы [231].

Таким образом, АтД у подростков оказывает тяжелое психосоциальное бремя в краткосрочной и долгосрочной перспективе. Ранняя и правильная диагностика АтД, а также выявление детей с неконтролируемым течением заболевания предоставит возможность подбора/смены терапии, благодаря которой может наступить ремиссия, профилактирующая негативные последствия болезни.

1.3.3. Крапивница

Влияние хронической крапивницы (ХК) на КЖ крайне велико и даже сравнимо с такими заболеваниями как среднетяжелый и тяжелый псориаз, АтД, БА и даже тяжелая ишемическая болезнь сердца, требующая шунтирования [20, 127, 147, 204, 222, 263, 283]. Помимо этого, ХК оказывает значимое влияние на успехи в школе или на работе, и ассоциируется с высоким использованием медицинских ресурсов, высокой стоимостью лечения и другими прямыми и косвенными расходами для общества. Значимое снижение КЖ пациентов с ХК обусловлено клиническими проявлениями (в виде зудящих волдырей и АО), которые могут спонтанно возникать и исчезать, в том числе на видимых участках тела. По данным исследования глобального бремени болезней, по показателю DALY, который отражает годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности, крапивница находится на пятом месте, после таких кожных заболеваний как вульгарное акне, дерматит, псориаз и вирусные заболевания кожи. В этом же исследовании было установлено, что самое тяжелое бремя заболевания имеют дети в возрасте от 1 до 9 лет среди всей педиатрической популяции [182]. Среди всех кожных болезней крапивница характеризуется одним наиболее выраженным показателем снижения качества жизни: так, балл по шкале Dermatology Life Quality Index – дерматологического индекса качества жизни – у больных этой нозологией варьируется от 10 до 30 баллов по данным различных центров лечения крапивницы [22, 136, 137, 156]. Такие значения расшифровываются как «заболевание оказывает

очень сильно/чрезвычайное влияние на КЖ». Основными факторами, ответственными за физическое, социальное и эмоциональное воздействие ХСК на жизнь, представляют собой внезапно и непредсказуемо появляющиеся волдыри и АО, а также очень раздражающий зуд, который сильно влияет на сон и в целом общее состояние человека [145, 161, 249].

Многие пациенты с ХК испытывают симптомы ежедневно или через день, которые часто проявляются вечером, в ночное время или рано утром, но их конкретное время появления, место, локализация и тяжесть могут значительно изменяться день ото дня. Соответственно, такие больные живут в постоянном ожидании нового появления волдырей и АО, в том числе страха удушья, и многие из них чувствуют утерю контроля над собственной жизнью [283].

Другие негативные эмоции включают застенчивость и смущение, грусть и разочарование, усталость и раздражительность, слабость и беспокойство. Это часто усугубляется недооценкой бремени болезни другими, в том числе лечащими врачами. ХК, в том числе спонтанная, приводит к ухудшению сна и когнитивных функций и оказывает серьезное влияние на социальные взаимодействия, производительность труда, функционирование в повседневной жизни [127, 227, 271, 277, 283].

На некоторые аспекты качества жизни у пациентов с ХСК влияют возраст и пол, но основными факторами являются сопутствующие психиатрические заболевания, такие как тревога и депрессия [261, 264, 296].

Логично ожидать, что КЖ детей с ХК ухудшается так же, как и у взрослых, и обычно страдает повседневная деятельность, такая как успеваемость в школе, сон и социальное взаимодействие [22, 282, 314].

Крапивница часто оказывает негативное влияние на производительность труда пациентов и/или успеваемость в школе, при этом ухудшение наблюдается чаще у пациентов, принимающих седативные антигистаминные препараты [205]. Испанское исследование показало более высокий уровень «плохой успеваемости» среди детей, страдающих ХСК (4,8% против 1,9%), а 7,4% детей пропустили в среднем $7,5 \pm 18,5$ учебных дней из-за крапивницы в предыдущем году. Кроме

того, 3,3% родителей пришлось взять выходные на работе из-за крапивницы у их ребенка [177].

К сожалению, в сравнении с таким заболеванием как АД, в настоящее время мало исследований посвящено психологическим проблемам у пациентов с крапивницей. Возможно, это связано с ее меньшей распространенностью в детском и подростковом возрасте.

По данным S. Hergüner et al. (2011), дети с ХСК имели значительно более высокие показатели депрессии и личностной тревожности в сравнении с контрольной группой. В изучаемой группе 70% пациентов страдало от психологических расстройств, чаще всего встречались социофобия, тревожное расстройство, вызванное разлукой, и специфические фобии, в то время как в группе здоровых детей от них страдало 26%. Что примечательно, авторы не выявили зависимости между продолжительностью и тяжестью заболевания и развития психологических проблем: по вопроснику детской депрессии Ковака (Children's Depression Inventory) $r = -0,20$, $p = 0,32$ для длительности; $r = 0,31$, $p = 0,12$ для тяжести ХСК [22, 221].

S. Karaman et al. (2020) провели исследование детей с ХСК, в которое были включены 63 (52,3% мужского пола) пациента, и 82 (54% мужского пола) пациента в контрольную группу. Среди детей, больных ХСК, баллы по шкале депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI) и по шкале тревожности Бека (Beck Anxiety Inventory, BAI) находились на минимальном уровне у 66,6% и 40% пациентов соответственно, тогда как в контрольной группе баллы по шкале BDI и по шкале BAI находились на минимальном уровне у 90,6% и 87,5% случаев соответственно. В основной группе у 26,9% пациентов наблюдалась тревога и у 12,6% пациентов – депрессия, тогда как в контрольной группе тревога наблюдалась в трех (3,6%) случаях и ни у одного из них не было депрессии. И тревога, и депрессия встречались значительно чаще в группе пациентов ($p < 0,05$). Среди пациентов старше 12 лет в исследуемой группе средний балл по шкале BAI составил $16,2 \pm 12,5$ в группе пациентов и $3,5 \pm 2,5$ в контрольной группе, а средний балл BDI составил $12,0 \pm 9,8$ в исследуемой группе и $2,4 \pm 4,2$ в контрольной группе ($p < 0,05$).

В противоположность приведенным выше данным, авторы отмечали зависимость возрастания тревожных и депрессивных симптомов с увеличением возраста и длительности заболевания. Такие различия могут быть связаны с использованием различных шкал и методов оценки психологического здоровья [292].

Исследователи из Тайваня провели общенациональное популяционное исследование, в котором проанализировали риск развития депрессии после установки диагноза крапивницы. По данным из базы Taiwan Longitudinal Health Insurance Database в это исследование в качестве исследовательской группы были включены 6 742 подростка (в возрасте от 13 до 18 лет), которые были госпитализированы по поводу первого приступа крапивницы, а также 20 226 соответствующих участников без крапивницы в качестве контрольной группы. В общей сложности 63 (0,9%) подростка с крапивницей и 61 (0,3%) человек из контрольной группы без крапивницы перенесли впервые возникший эпизод депрессии в течение периода наблюдения. Стратифицированный пропорциональный анализ Кокса показал, что общий коэффициент риска развития депрессии среди подростков с крапивницей был в 1,86 раза (95% ДИ, 1,25–2,98) больше, чем у лиц контрольной группы без крапивницы. При этом пациенты в возрасте 16–18 лет с сопутствующей БА чаще страдали депрессией ($p < 0,05$). [301].

По данным систематического анализа, проведенного Н. Corniller et al. (2018), помимо психологических расстройств у пациентов с крапивницей могут наблюдаться и другие сопутствующие заболевания [134]. Среди 633 детей, вошедших в анализируемую популяцию, было выявлены такие коморбидные состояния как атопия (28,1%); положительная кожная проба с аутологичной сывороткой (36,8%); аномалии щитовидной железы (6,4%) и наличие антинуклеарных антител (10,4%); серологическая распространенность *Helicobacter pylori* (21,1%); низкий уровень витамина D (69,1%). Выявленная частота встречаемости атопии у детей с ХСК в целом выше, чем в общей педиатрической популяции. Распространенность патологии щитовидной железы у детей с ХСК оказалась меньше, чем в опубликованных исследованиях у взрослых с ХСК.

Вероятнее всего, это связано с тем, что аутоиммунные патологии представляют собой процесс, который может проявиться через несколько лет после начала ХСК. Механизм аутоиммунитета щитовидной железы, связанного с крапивницей, не ясен. Наличие антитиреоидных антител иммуноглобулинов (Ig) G, по-видимому, является показателем аутоиммунитета. Y.S. Kim et al. (2017) показали повышенный риск ХСК у большой взрослой популяции с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы [208]. Некоторые авторы предлагают, чтобы дети с ХК и положительным результатом пробы с аутологичной сывороткой проходили скрининг на тироксин, тиреотропный гормон и антитиреоидные антитела [158, 291]. Обнаруженная частота положительной кожной пробы с аутосывороткой, аналогична ранее опубликованным данным у взрослых [300]. Хотя кожная проба не является диагностическим тестом, некоторые авторы предполагают, что детей с положительным результатом следует наблюдать на предмет развития новых аутоиммунных заболеваний [22, 139].

Таким образом, ХК у детей и подростков оказывает тяжелое психосоциальное бремя в краткосрочной и долгосрочной перспективе. Своевременная постановка диагноза, а также выявление детей с неконтролируемым течением заболевания предоставит возможность подбора/смены терапии, благодаря которой может наступить ремиссия, профилактирующая негативные последствия болезни.

1.4. Диагностика, дифференциальная диагностика и ведение детей в аллергологии и иммунологии

Бронхиальная астма. На сегодняшний день ни у кого не вызывает сомнения, что БА – гетерогенное заболевание как по факторам риска, так и по патогенетическим механизмам, приводящим к бронхиальной обструкции (БО). В разные возрастные периоды имеются отличия клинических особенностей БА, что также усложняет возможность своевременной диагностики заболевания [56, 157]. Сохраняется большой теоретический и практический интерес к проблеме ранней

диагностики БА у детей, и особенно актуальной является проблема своевременного выявления БА на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи, поскольку именно педиатры поликлиник первыми сталкиваются с пациентами с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей [78]. По мнению ряда авторов, поздняя диагностика БА связана с отсутствием специализированной помощи в отдаленных районах, недооценкой тяжести состояния врачом первичного звена, несоблюдением стандарта лечения, отсутствием контроля наблюдения и образования пациента [10]. К сожалению, участковые педиатры редко диагностируют БА, и диагноз, как правило, устанавливает аллерголог-иммунолог или пульмонолог, что существенно влияет на прогноз и исход БА [67, 74]. В клинической практике диагноз БА у детей часто подменяют понятиями «обструктивный синдром», «обструктивный бронхит», «астматический компонент при респираторных вирусных инфекциях» и т. д. [70, 74, 83, 93]. Это приводит к существенной гиподиагностике БА, особенно в раннем и дошкольном возрасте [93], а как уже неоднократно показано, ранняя диагностика и своевременное начало соответствующей терапии во многом определяют прогноз заболевания [88, 93, 226, 228]. Несвоевременная диагностика БА приводит к продолжению контакта с причинно-значимыми аллергенами, назначению неадекватной терапии и прогрессированию БА [14, 43, 49, 56, 65].

Трудности в диагностике касаются в основном больных с легкой формой БА [8, 49, 87]. По мнению ряда авторов, имеющиеся статистические данные в полном объеме не отражают истинную картину распространенности аллергических заболеваний, так как учитывают в основном их среднетяжелые и тяжелые формы [49]. В.В. Мещеряковым, Е.Ю. Маренко (2007, 2009, 2011, 2012) проведена экспертиза амбулаторных карт, анкетирование родителей детей с БА г. Югорска и их клиническое обследование. Поздняя диагностика заболевания была выявлена в 95,7% случаев, средний срок запаздывания диагноза составил 3 года. Установлена возрастная динамика симптомов БА у детей: дебют в виде повторных эпизодов обструктивного бронхита, далее – появление вторичной бронхиальной гиперреактивности, затем связь респираторных симптомов с действием

аллергенов. Предикторами БА у детей явились: неблагоприятная наследственность по атопии и БА, АТД на первом году жизни, сохранение проявлений дерматита старше 1 года, частота рецидивов обструктивного бронхита более 3 раз в год. Разработана балльная оценка прогноза БА у детей раннего возраста с рецидивами обструктивного бронхита и алгоритм первичной диагностики БА в условиях детской поликлиники. Методом конкордации установлена «согласованность» последовательности появления симптомов БА [43, 47, 48].

Поздняя диагностика БА у детей, возможно, обусловлена недостаточным уровнем теоретических знаний участковых педиатров о современных лечебно-диагностических подходах при этом заболевании. М.К. Ермаковой (2017) был проведен анализ диагностических подходов при БА в поликлинической службе [28]. Установлено, что уровень знаний педиатров по вопросам БА составил лишь 45,4%, что свидетельствует о недостаточной теоретической подготовке специалистов первичного звена по данной нозологии [49, 83]. Очевидно, что для оптимизации своевременной диагностики БА в первичном звене здравоохранения следует в первую очередь повышать теоретический уровень знаний участковых педиатров [43, 48, 93].

Решающим для диагноза БА является бронхообструктивный синдром в анамнезе. Подозрение на БА возникает при указании на частые бронхиты, особенно при наличии аллергических проявлений у ребенка и его родственников; частые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) на фоне нормальной температуры; связь бронхитов и ОРВИ с контактом с аллергенами; приступов кашля, одышки при физической нагрузке, возбуждении, гипервентиляции, резкой смене температуры окружающего воздуха; упорный кашель, особенно ночной; сезонность респираторной симптоматики; периодически возникающее чувство сдавления в груди [11, 43, 49, 56].

Анализ проведенных отечественных и зарубежных исследований показал, что разрабатываются различные аспекты проблемы диагностики БА. А.А. Бородиной и соавт. (2010) проведено исследование особенностей медицинского наблюдения за детьми с БА на амбулаторном этапе в Иркутской

области. Было установлено, что до верификации диагноза БА часть детей находилась под наблюдением с диагнозом рецидивирующего обструктивного бронхита. Срок между появлением первых симптомов и постановкой диагноза БА составил 0–11 лет, в среднем $2,1 \pm 1,3$ года. Только у 66% детей с БА диагноз был установлен в течение первого года после появления симптомов; а у 9% правильный диагноз устанавливался лишь через 5 и более лет. Полученные данные свидетельствуют об ошибках наблюдения за детьми с БА на фоне низкой обеспеченности врачебными кадрами, незнанием педиатрами современных подходов к диагностике БА [10].

Несмотря на то, что в настоящее время не существует валидных диагностических критериев для установления диагноза БА у детей раннего возраста, отечественные и зарубежные авторы предлагают ранние большие и малые факторы риска БА, сочетание которых определяет риск формирования заболевания у детей [35, 56, 211, 255].

Для диагностики БА у детей до 5 лет используют клинический вероятностный подход, основанный на оценке клинической картины, семейного и личного аллергологического анамнеза; подтверждении сенсibilизации к экзогенным неинфекционным аллергенам, эффективности противовоспалительной терапии [11]. По мнению C.G. Kwong и L.B. Bacharier (2019), проявления бронхообструктивного синдрома у дошкольников гетерогенные и требуют фенотипирования для таргетной профилактики астмы [219].

В свою очередь, у детей дошкольного возраста, у которых отмечены эпизодические, тяжелые проявления бронхообструкций, для купирования которых потребовалась госпитализация, имеется высокий риск реализации персистирующей астмы к 5–10 годам. Поэтому у этой возрастной категории детей нужно наиболее тщательно мониторировать клинические и анамнестические данные с целью своевременной диагностики БА и раннего назначения адекватной терапии [16].

Для постановки диагноза БА большое значение имеет анализ особенностей течения заболевания верхних и нижних дыхательных путей у ребенка. БО, возникающая у детей дошкольного возраста на фоне острой респираторной инфекции (ОРИ), характеризуется высокой распространенностью, гетерогенностью клинических проявлений, трудностями дифференциальной диагностики и склонностью к рецидивированию [70]. Рекуррентное течение острых респираторных заболеваний, бронхиты с бронхообструктивным синдромом, мультитриггерные хрипы, возникающие на фоне нормотермии, должны настораживать в отношении БА [11, 44, 45, 56].

Вместе с тем, по мнению ведущих экспертов педиатрии, у детей раннего возраста чаще, чем у детей более старшего возраста, повторяющиеся эпизоды БО в конечном итоге не реализуются в БА [56, 70, 73].

В то же время частые инфекции верхних дыхательных путей приводят к формированию вторичной бронхиальной гиперреактивности, которая при наличии аллергической предрасположенности у ребенка реализуется в аллергическое воспаление нижних дыхательных путей [56]. Этот факт имеет большое значение в ходе постановки диагноза, особенно в случае появления астмаподобных симптомов (сухого приступообразного кашля, затрудненного дыхания, дистантных хрипов, свистящего дыхания) после воздействия таких триггеров, как психо-эмоциональный стресс, физическая нагрузка, смена погоды, контакт с холодным воздухом. Указанные симптомы, возникающие внезапно на фоне нормотермии, отсутствия интоксикации и без проявлений ОРИ, должны стать дополнительным признаком для рассмотрения диагноза БА [8, 56, 91].

При этом имеет место как гиподиагностика, так и гипердиагностика БА. Бронхообструкция у детей – это симптомокомплекс, отражающий нарушение проходимости бронхов функционального или органического происхождения и не являющийся самостоятельной нозологической единицей. В каждом конкретном случае должна быть установлена причина БО и решен вопрос об основном заболевании. Риск развития БО на фоне ОРИ у детей дошкольного возраста обусловлен рядом факторов: морфофункциональными особенностями

дыхательной системы; особенностями иммунной системы (более поздняя и менее выраженная продукция специфических антител, сниженный синтез секреторного Ig A и других неспецифических факторов защиты слизистых оболочек (лизоцим и т. п.), что приводит к более высокой по сравнению с детьми старшего возраста восприимчивости к ОРИ); гиперреактивностью бронхов [70]. В работе Л.В. Соколовой (2001) ошибки в диагностике БА у детей встречаются более чем в 60% случаев и связаны с тем, что не учитываются характерные для аллергических заболеваний анамнестические сведения, указания на отягощенную наследственность, на имевшиеся у ребенка проявления лекарственной и пищевой аллергии, не берутся во внимание особенности течения болезни, в частности выраженный бронхообструктивный синдром, купирующийся с помощью бронхолитических препаратов. На основании проведенных исследований была создана компьютерная экспертная система диагностики БА, позволяющая дифференцировать БА с другими заболеваниями [83].

C.C.M. de Jong et al. (2019) было проведено обследование детей 6–16 лет, находившихся в клинике в 2007 году по поводу эпизодов БО через 7 лет и установлено, что свистящие хрипы в анамнезе, вызванные физической нагрузкой, контактом с домашними животными и пылью, были важными предикторами персистирования свистящих хрипов в подростковом возрасте. Ни один из клинических тестов не был более сильным предиктором, чем описанные симптомы. Клинические тесты могут быть важны в диагностике заболевания, но анамнез гораздо важнее в прогнозировании БА у детей из группы риска [157]. C.L. Yang et al. (2017) была изучена диагностика БА у 203 детей 9–12 лет. У 45% детей была выявлена гипердиагностика заболевания, у 10% – гиподиагностика [233].

Следует отметить, что моделированию прогноза и изучению дифференциально-диагностических критериев БА и обструктивного бронхита у детей раннего возраста посвящено большое количество исследований [19, 25, 50, 71]. С помощью специальных математических приемов определены показатели, необходимые для выявления формы предрасположенности и расчета

индивидуального риска манифестации или прогрессирования БА у детей. Средние и высокие значения риска позволяют выявить группу риска детей в отношении развития БА, требующую наблюдения и активной первичной профилактики БА. Обсуждается также проблема диагностики и наблюдения за детьми с БА на амбулаторном этапе [30, 97, 130, 224].

Диагностика БА у детей базируется на основании оценки данных анамнеза, жалоб и клинических симптомов, а также данных дополнительных исследований [18, 35, 56].

Клинически в период обострения у ребенка определяется сухой приступообразный кашель, экспираторная одышка, диффузные сухие свистящие хрипы, усиливающиеся на выдохе, иногда в сочетании с разнокалиберными влажными хрипами в легких, вздутие грудной клетки, коробочный оттенок перкуторного звука [8, 18, 35, 56, 73].

Эквивалентами приступа могут выступать такие симптомы, как эпизоды затрудненного свистящего дыхания с удлинённым выдохом (wheezing) [8, 53, 56, 89]. Симптомы могут усиливаться ночью или в предутренние часы. Однако достаточно часто, особенно в детской практике, встречаются случаи атипичных проявлений БА, основным из которых является упорный кашель. Оценивая некоторые характеристики кашля, педиатры могут определить локализацию и часто характер заболевания, которое его вызывает. Так, приступообразный кашель, сопровождающийся репризами, характерен для коклюша; при стенозе главного бронха и трахеи или инородном теле появляется битональный кашель; сухой приступообразный и кашель с трудноотделяемой мокротой может быть при муковисцидозе, бронхоэктазах и при БА [23, 80]. «Кашлевой вариант» БА особенно сложен для диагностики, поскольку проявляется лишь кашлем на фоне бронхиальной гиперреактивности, одышка не характерна. При спирометрии нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) не выявляются, так как отсутствует бронхообструкция [56, 214].

Несмотря на то, что в настоящее время не существует валидных и диагностических критериев для установления диагноза БА у детей раннего

возраста, отечественные и зарубежные авторы предлагают ранние большие и малые факторы риска БА, сочетание которых с некоторой вероятностью определяет риск формирования заболевания у детей [35, 56, 211, 255].

В международных согласительных документах предлагается использование предиктивного индекса по развитию астмы (Asthma Predictive Index, API), разработанного в Американской академии педиатрии [99, 108, 122, 313].

У детей раннего возраста, имевших 3 и более эпизодов свистящих хрипов, связанных с действием триггеров, при наличии АтД и/или АР, эозинофилии в крови следует подозревать БА, проводить обследование и дифференциальную диагностику [53, 56, 74].

Также была предложена методика расчета модифицированного API для оценки риска формирования БА у ребенка к 11 годам [89, 250].

По данным отечественных ученых начало клинических проявлений старше 1 года, развитие экспираторной одышки с первого дня ОРВИ, отчетливый эффект от бронхолитической терапии свидетельствует в пользу БА [49, 56].

Однако, практически ни один из этих показателей в отдельности не может служить достаточно достоверным критерием дифференциальной диагностики с обструктивным бронхитом и БА [11, 56, 65].

В наблюдении за пациентами с подтвержденным диагнозом БА уже применяются разработки в области информационных технологий и для диагностики, и для мониторинга состояния взрослых пациентов, оценки эффективности лечения и приверженности к терапии. Так, В.Н. Амбросимовым и соавт. (2011) предложен метод электронной аускультации для мониторинга при БА [51].

Е.А. Хузиной (2010, 2014) для удаленного мониторинга БА у детей разработан метод с использованием WAP-связи и мобильного телефона [33, 40, 73]. J.W. Dexheimer et al. (2013) предложил использование электронных дневников с информированием о проводимой терапии, индивидуальные программы ведения БА [107]. С.А. Запрягаев и соавт. (2007) предложили систему дистанционного информирования врача о состоянии пациента [31]. Разрабатываются системы

поддержки врачебных решений [96]. По мнению H.Y. Seol et al. (2019), ведение электронной медицинской документации поможет в своевременной диагностике БА у детей [159].

Основной целью терапии БА является достижение и поддержание контроля над клиническими проявлениями заболевания. В зависимости от текущего уровня контроля назначается ступенчатая терапия (при необходимости в режиме *step-up*); в процессе лечения проводятся постоянная оценка и коррекция терапии на основе изменений уровня контроля БА [1, 5, 17, 56, 76, 82, 95, 107]. В настоящее время разработано несколько инструментов для интегральной оценки уровня контроля над БА, одним из которых является тест по контролю над БА у детей (Childhood Asthma Control Test) – вопросник, позволяющий врачу и пациенту (родителю) быстро оценить выраженность проявлений БА и потребность в увеличении объема терапии [10, 56, 115, 174].

Уровень контроля БА отражает ответ на проводимую терапию и должен периодически пересматриваться, также должна проводиться оценка риска в будущем [53, 56, 211, 236]. Так, в период пандемии, одним из факторов риска тяжелого течения COVID-19 у детей, являлась неконтролируемая БА. По результатам проведенного нами исследования, в группе детей с контролируемой БА различной степени тяжести (на фоне постоянно проводимой базисной терапии высокой приверженности) во время пандемии не изменилось количество симптомов и число госпитализаций с обострением астмы [68].

Детям с тяжелой астмой требуется комплексный подход, рассмотрение альтернативных диагнозов и коморбидных состояний, контроля комплаенса и факторов окружающей среды, а также постоянный мониторинг заболевания [225].

Таким образом, проблема своевременной первичной диагностики и дальнейшего динамического наблюдения с определением уровня контроля у детей с БА остается актуальной и на сегодняшний день. Литературные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения вопроса и поиска эффективных методов своевременной диагностики и постоянного мониторинга БА у детей, ориентированных, прежде всего, на использование в условиях

амбулаторно-поликлинического этапа с использованием информационных технологий.

Атопический дерматит. Для постановки диагноза АтД основным является проведение визуального осмотра кожных покровов пациента на предмет специфических внешних симптомов: покраснения и отека кожи, красных пятен с расплывчатыми границами, эрозий в результате расчесов, которые могут сопровождаться мокнутием, лихенификацией. Кожные симптомы могут быть разнообразными и вызывать сложности при постановке диагноза. Основным симптомом АтД, помимо проявлений на коже, является зуд, значительно ухудшающий качество жизни.

В основе развития АтД лежит генетическая предрасположенность к АЗ, Т2-опосредованный иммунный ответ, мутации гена филагтрина и других белков, нарушение функции эпидермального барьера [171]. Кроме того, отягощенный семейный анамнез по АЗ является важным фактором риска развития АтД.

АтД часто ассоциирован с проявлениями респираторной аллергии – АР и БА. Риск развития данных заболеваний у пациентов, страдающих АтД, по разным данным, составляет 30–80%; 60% детей с АтД имеют риск развития БА, а 30–40% болевают БА [123, 272].

Данная статистика подчеркивает необходимость обследования и ведения таких пациентов у врачей-аллергологов, которые имеют возможность провести комплексное аллергообследование пациента и назначить эффективное лечение. Важно отметить, что риск развития сопутствующих аллергических заболеваний возрастает при более тяжелом течении АтД. У каждого второго пациента с АтД среднетяжелая или тяжелая форма [128]. В исследованиях показано, что у 20% детей со среднетяжелым течением и у 60% с тяжелым течением могут присоединяться симптомы БА и АР [197]. Наблюдение у аллерголога позволяет своевременно выявлять возможные осложнения заболевания и предотвращать их развитие.

Согласно проекту клинических рекомендаций по АтД 2023 года, разработанному совместно Российской ассоциацией аллергологов и клинических

иммунологов, Союзом педиатров России и Национальным альянсом дерматовенерологов и косметологов, необходим мультидисциплинарный подход к диагностике и терапии пациентов с клиническими признаками АтД с целью установления диагноза и достижения целей терапии с обязательным проведением первичных и повторных консультаций врача аллерголога-иммунолога [34].

Для определения степени тяжести АтД существует простой, валидный, легко понятный инструмент из 7 вопросов – The Patient Oriented Eczema Measure (РОЕМ), который изначально был разработан для устранения разногласий между заключением врача и результатами со стороны пациента в исследованиях (Таблица 1) [294]. Шкала тяжести АтД РОЕМ основана на оценке пациентов своих ощущений, связанных с симптомами АтД. Подходит для использования в амбулаторной практике, аудите, эпидемиологических исследованиях и клинических испытаниях. РОЕМ был рекомендован для использования в клинических руководствах, включая те, которые были выпущены Национальным институтом здоровья и совершенствования медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence, NICE). РОЕМ рекомендован инициативой Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) в качестве основного инструмента для измерения симптомов, сообщаемых пациентами, по поводу АтД.

В настоящее время для контроля АтД в настоящее время наиболее востребован вопросник Atopic Dermatitis Control Test (ADCT) — это валидированный краткий список из 6 вопросов, разработанный для оценки всех направлений контроля АтД [173]. ADCT предназначен для облегчения содержательного обсуждения врачом с пациентом вопросов контроля течения АтД в повседневной клинической практике, что позволяет улучшить мониторинг течения данного заболевания (Таблица 2). Вопросник ADCT прошел тщательные испытания среди 270 пациентов с клиническим диагнозом АтД [305]. В ряде исследований было доказано, что ADCT является рабочим и надежным инструментом для оценки контроля течения АтД, и что его можно использовать для выявления изменения активности заболевания пациента с течением времени [173, 305].

Таблица 1 – Анкета РОЕМ

		0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
1	Сколько дней за последнюю неделю Вы испытывали кожный зуд из-за атопического дерматита?	Ни одного	1–2 дня	3–4 дня	5–6 дней	Каждый день
2	Сколько дней за последнюю неделю Ваш сон был нарушен из-за атопического дерматита?	Ни одного	1–2 дня	3–4 дня	5–6 дней	Каждый день
3	Сколько дней за последнюю неделю Ваша кожа кровоточила из-за атопического дерматита?	Ни одного	1–2 дня	3–4 дня	5–6 дней	Каждый день
4	Сколько дней за последнюю неделю на Вашей коже отмечалось мокнутие (выделялась прозрачная жидкость) из-за атопического дерматита?	Ни одного	1–2 дня	3–4 дня	5–6 дней	Каждый день
5	Сколько дней за последнюю неделю у Вас трескалась кожа из-за атопического дерматита?	Ни одного	1–2 дня	3–4 дня	5–6 дней	Каждый день
6	Сколько дней за последнюю неделю у Вас шелушилась кожа из-за атопического дерматита?	Ни одного	1–2 дня	3–4 дня	5–6 дней	Каждый день
7	Сколько дней за последнюю неделю Ваша кожа была сухой или грубой из-за атопического дерматита?	Ни одного	1–2 дня	3–4 дня	5–6 дней	Каждый день

Таблица 2 – Вопросник ADCT

		0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
1	Как бы вы оценили симптомы, связанные с экземой, в течение последних 7 дней?	Симптомов не было	Слабые	Умеренные	Серьезные	Очень серьезные
2	Сколько дней в течение последних 7 дней у вас были серьезные приступы зуда, связанного с экземой?	Совсем не было	1–2 дня	3–4 дня	5–6 дней	Ежедневно
3	Насколько сильно вас беспокоила экзема в течение последних 7 дней?	Совсем нет	Немного	Умеренно	Очень	Чрезвычайно
4	Сколько ночей в течение последних 7 дней у вас были проблемы с засыпанием или сохранением сна, связанные с экземой?	Ни одной ночи	1–2 ночи	3–4 ночи	5–6 ночей	Каждую ночь

Продолжение Таблицы 2

		0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
5	В какой степени экзема влияла на вашу повседневную деятельность (дела, которые вы делаете ежедневно) в течение последних 7 дней?	Совсем нет	Немного	Умеренно	Сильно	Чрезвычайно
6	В какой степени экзема влияла на ваше настроение или эмоции в течение последних 7 дней?	Совсем нет	Немного	Умеренно	Сильно	Чрезвычайно

Каждый вопрос ADCT оценивается по шкале от 0 до 4 баллов. Сумма баллов по всем шести вопросам ADCT составляет общий результат ADCT, при этом минимальный результат — 0, максимальный результат — 24. Более высокий результат соответствует более низкому уровню контроля АтД. Течение АтД у пациента может контролироваться недостаточно, если общий результат ADCT составляет 7 баллов или более. Изменение на 5 баллов является пороговым значением клинически значимого изменения для пациента. Таким образом, снижение на 5 баллов или более — признак клинически значимого улучшения контроля течения АтД, а увеличение на 5 баллов или более — признак клинически значимого ухудшения контроля течения АтД.

Несмотря на то, что в настоящее время существуют валидизированные и простые инструменты, которые предназначены для облегчения верификации диагноза и персонифицированное (основанное на рекомендациях на уровне популяции) ведение подростков с АтД на амбулаторном этапе у врача-педиатра и врача-аллерголога, в настоящее время нет работ, посвященных интеграции данных инструментов в информационно-аналитические системы.

Крапивница. ХК у детей и подростков оказывает тяжелое психосоциальное бремя в краткосрочной и долгосрочной перспективе. Своевременная постановка диагноза, а также выявление детей с неконтролируемым течением заболевания предоставит возможность подбора/смены терапии, благодаря которой может наступить ремиссия, профилактирующая негативные последствия болезни.

Диагноз ХК выставляется преимущественно на основании жалоб пациента и визуального осмотра кожных покровов. Характерными для данного заболевания являются специфические проявления – волдыри (уртикарии), которые не имеют характерной локализации и сопровождаются зудом, реже – жжением. Уртикарные элементы могут иметь тенденцию к слиянию в местах наибольшего трения одеждой или частей тела друг о друга (ягодицы, поясничная область, плечи, бедра). Сначала волдыри бледно-розового цвета, а затем, по мере нарастания отека в соединительной ткани (чаще у детей), могут приобретать фарфорово-белый цвет. При уменьшении выраженности отека волдыри постепенно становятся розового цвета, а затем исчезают бесследно.

Частным случаем крапивницы является АО, который характеризуется быстро формирующимся, обычно ограниченным, глубоким отеком кожи или слизистых оболочек. Окраска кожи в области АО более бледная, кожа плотная на ощупь, в зоне отека напряжена, при нажатии пальцем в области отека вдавление не образуется. АО чаще развивается на одном участке кожного покрова, большей частью асимметрично. Важным клиническим симптомом, отличающим АО от крапивницы, является отсутствие зуда. Пациентов обычно беспокоит чувство распирания, реже – болезненности в области отека. В процесс вовлекаются, главным образом, хорошо растяжимые ткани, имеющие рыхлую подкожную жировую клетчатку – область век, губ, щек, мошонка, крайняя плоть, реже – конечности, живот, а также слизистые оболочки полости рта, языка, гортани. АО может сохраняться в течение нескольких часов, в некоторых случаях до 72 часов. При рецидивах нередко поражаются те же анатомические локализации.

Наличие схожих по симптомам заболеваний, имитирующих крапивницу, таких как уртикарный васкулит, аутовоспалительные синдромы у пациентов с уртикарными высыпаниями, а также брадикинин-опосредованный ангионевротический отек у пациентов с изолированными отеками, требует обследования и ведения таких пациентов у врачей-аллергологов, которые имеют возможность провести дифференциальную диагностику пациента и назначить эффективное лечение [286].

Помимо этого, больше четверти пациентов с ХСК детского возраста страдают от других проявлений атопии: у них чаще, чем у здоровых пациентов, встречаются такие заболевания как БА (10,8%), АтД (9,8%) и АР (19,9%) [135, 145]. Такой спектр возможной коморбидной патологии подчеркивает необходимость наблюдения врача-аллерголога, что позволит своевременно выявлять возможные осложнения заболевания и предотвращать их развитие.

Согласно клиническим рекомендациям по крапивнице от 2023 года, всем пациентам с ХК рекомендуется консультация врача аллерголога-иммунолога и/или врача-дерматовенеролога с целью проведения диагностики/дифференциальной диагностики и назначения терапии. Для определения степени тяжести хронической крапивницы, а в настоящее время является наиболее востребованной шкала Urticaria Activity Score 7 (UAS7) (Таблица 3). Данный индекс был разработан с целью оценки активности течения ХСК за прошедшие 7 дней. Пациент предоставляет сведения об объеме имевшихся проявлений крапивницы, таких как количество волдырей и их зуд. Данный индекс активно применяется как в рутинной практике, так и в клинических исследованиях [255], для назначения и коррекции терапии [226].

Таблица 3 – Индекс UAS7

День	Волдыри				Зуд			
	Нет	< 20	20–50	> 50	Нет	Слабый	Средний	Интенсивный
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								

Значения могут варьировать от 0 до 21 балла в неделю для зуда и от 0 до 21 в неделю для количества волдырей. Общее значение UAS7 за неделю может составлять от 0 до 42 баллов. При этом тяжелое течение ХК соответствует 28–42 баллам; средней степени тяжести – 16–27 баллам; легкой степени – 7–15 баллам; 0 – отсутствие симптомов.

Важным инструментом для оценки течения заболевания и эффективности лечения является тест контроля крапивницы Urticaria Control Test (UCT). Он может быть использован для оценки контроля болезни за последние 4 недели у пациентов с хронической спонтанной и индуцированной крапивницей. Требуется ответить на 4 вопроса, касающиеся контроля симптомов болезни, влияние на КЖ, эффективности лечения, общего контроля заболевания (Таблица 4). Каждый ответ на вопрос оценивается в баллах от 0 до 4. Максимальная сумма баллов при ответах на вопросы – 16 – демонстрирует полный контроль болезни. Пороговое значение 12 баллов. $UCT \leq 11$ баллов свидетельствует о неконтролируемом течении ХК [151, 215, 267].

Ранее данный тест применялся для оценки контроля над течением крапивницы только у взрослых, однако недавнее исследование С. Prosty et al. (2022) подтвердило возможность применения данного вопросника у детей [306, 318].

Таблица 4 – Вопросник UCT

1. Насколько сильно Вас беспокоили за прошедшие 4 недели проявления крапивницы (зуд, волдыри и/или отеки)?				
Очень сильно	Сильно	Достаточно	Немного	Не беспокоили
2. Насколько сильно за последние 4 недели крапивница ухудшила качество Вашей жизни?				
Очень сильно	Сильно	Достаточно	Немного	Не пострадало
3. Как часто за последние 4 недели проводимое лечение было недостаточным для контроля над крапивницей?				
Очень часто	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
4. Насколько успешно Вам удавалось в целом контролировать крапивницу за последние 4 недели?				
Не удавалось	Немного	Достаточно	Хорошо	Очень хорошо

Согласно современным консенсусным документам по лечению крапивницы, опираясь на результаты этого теста, врач может корректировать терапию пациента: при долгом и устойчивом контроле над заболеванием возможно снижение объема медикаментозной нагрузки, а при отсутствии контроля – назначение других, более специализированных видов терапии [36, 286]. Но несмотря на существование на протяжении длительного времени вопросников и рекомендаций, до сих пор не предложены варианты оптимизации протоколов приема педиатра и аллерголога

в рутинной клинической практике с помощью валидизированных и простых инструментов, облегчающих и верификацию диагноза, и персонифицированное (основанное на рекомендациях на уровне популяции) ведение детей с ХК на амбулаторном этапе.

Наследственный ангиоотек. НАО – редкое генетически детерминированное заболевание, клинически характеризующееся рецидивирующими, самокупирующимися эпизодами локализованного отека различных органов, в том числе потенциально опасного для жизни отека дыхательных путей [32, 37, 143]. В среднем у не получающих терапию людей приступы возникают каждые 1–2 недели, большинство эпизодов длятся от 3 до 4 дней. Наиболее распространен НАО I или II типа, связанный с мутациями различной локализации в гене *SERPING1*, приводящими к дефициту C1-ингибитора или к снижению его функциональной активности, соответственно [143]. НАО с нормальным уровнем C1-ингибитора (III типа по старой классификации) представляет собой заболевание с характерной клинической картиной при нормальном уровне и функциональной активности C1-ингибитора, распространенность его была оценена как менее 1:100 000 [195, 196]. В отличие от НАО I и II типа, НАО с нормальным уровнем C1-ингибитора не связан с геном *SERPING1*, а развитие заболевания определяется мутациями в ряде генов, участвующих в активации калликреин-кининовой системы [143]. Такие мутации обнаружены в генах *F12*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNIG1*, *MYOF*, *HS3ST6* [129, 235].

Ключевыми факторами, влияющими на функцию, активность и регуляцию белков, являются их стабильность и структура. Конформационные изменения необходимы в процессе функционирования многих генетических продуктов, а патогенетически значимые мутации способны нарушать фолдинг, стабильность и структуру белков, влияя на их укладку, белок-белковые взаимодействия и другие параметры [120, 209, 235]. К настоящему времени известна мутация в гене *PLG*, кодирующем плазминоген [193], мутация в кодирующем ангиопоэтин-1 гене *ANGPT1* [42, 239]. В гене *KNIG1*, кодирующем кининоген 1, определена мутация, модифицирующая N-концевой сайт расщепления брадикинина

на высокомолекулярный кининоген и низкомолекулярный кининоген [192]. В 2020–2021 гг. обнаружены по одной мутации в кодирующих миоферлин и гепарансульфат-глюкозамин 3-О-сульфотрансферазу 6 генах *MYOF* и *HS3ST6*, соответственно [98, 245]. Наибольшее количество связанных с развитием НАО мутаций обнаружены в гене *F12*, кодирующем фактор свертываемости крови 12 [101, 155, 191, 244, 273]. Большинство связанных с развитием НАО мутаций *F12* показаны в пролин-богатом домене, однако известны также полиморфные варианты, локализованные в других участках гена [109]. Клиническое подтверждение причастности к развитию НАО имеют четыре мутации: миссенс-варианты экзона 9 (p.Thr328Lys и p.Thr328Arg), протяженная делеция в 72 паре нуклеотидов на границе экзона 9/интрона 9 (c.971_1018 + 24del72) и дупликация в 18 паре нуклеотидов (c.892_909dup), при этом статус подтвержденных в экспериментах, указанных в базе данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) как имеющих патогенетическое значение, определен только для аминокислотных замен в 328 положении [110]. Вклад иных мутаций гена *F12* в патогенез НАО не уточнен, какие-либо клинические или экспериментальные данные ограничены или отсутствуют. Предположительно, патогенетический характер могут иметь ряд еще не обнаруженных мутаций в гене *F12*.

Выявление новых мутаций, ассоциированных с теми или иными заболеваниями, становится все более важным. Одним из наиболее распространенных подходов для обнаружения новых вариантов в генах-мишенях является использование прямого секвенирования генов. С появлением секвенирования нового поколения постоянно увеличивается число вновь идентифицированных миссенс-мутаций, в связи с чем бывает трудно интерпретировать их патогенетическую значимость, поскольку не все мутации изменяют структуру и/или функцию белка. Более того, даже в случае изменений возможны различные последствия для тех или иных заболеваний [213]. До проведения исследований невозможно классифицировать вновь выявленные мутации как патогенетически значимые или нейтральные из-за отсутствия информации об их функциональных и фенотипических проявлениях. Проведение

экспериментальной оценки значимости всех вновь обнаруживаемых мутаций *in vitro* требует много времени, трудоемко и ограничено отсутствием необходимых ресурсов, в частности, не представляется возможным определение значимости миссенс-мутаций с использованием животных моделей путем создания гомологичной мутации, повторяющей человеческий фенотип. В случае полиморфизма, потенциально связанного с развитием какого-либо редкого заболевания, первичного иммунодефицита, дополнительным препятствием детальных исследований является отсутствие большой выборки больных. Все вышеуказанное делает экспериментальный подход к определению патогенетической значимости ранее не исследованных и новых мутаций в ассоциированных с патогенезом НАО генах если не невозможным, то крайне затруднительным. Таким образом, учитывая современные возможности полногеномного и полноэкзомного секвенирования, главной задачей становится не выявление новых мутаций, но их интерпретация.

Решением проблемы явилось совершенствование вычислительных методов и разработка инструментов, позволяющих осуществлять предварительное прогнозирование влияния новых полиморфных вариантов на стабильность, структуру и функцию белка, скрининг патогенетической значимости мутаций на основе анализа *in silico* [206, 207]. Использование такого подхода позволяет получить данные о новых мутациях в различных генах, благодаря чему появляется возможность повысить точность диагностики генетически детерминированных заболеваний и приблизиться к пониманию патогенеза. Поскольку различные способы прогноза могут давать противоречивые результаты [206, 207], для анализа необходимо применение одновременно нескольких методов, баз данных, веб-ресурсов.

Полногеномное секвенирование – секвенирование нового поколения или высокопроизводительное секвенирование следующего поколения (Next Generation Sequencing, NGS), в отличие от секвенирования по Сэнгеру, позволяет осуществлять массовое параллельное прочтение огромного количества фрагментов ДНК одновременно и установить последовательность всех экзонов или даже всего

генома по сравнительно низкой стоимости. Кроме того, технология массового параллельного секвенирования позволяет анализировать несколько десятков образцов за один запуск [152, 180]. Возможность анализировать множество генов одновременно благоприятствует развитию геномной медицины. Пропускная способность секвенирования геномного масштаба для исследования генов хорошо известна [280], и эта технология все больше и больше применяется в качестве диагностического инструмента у детей с подозрением на наличие моногенного заболевания [124]. Реальный потенциал секвенирования генома более глобален в качестве составляющей части «персонализированной» медицины [146], предзнаменованной в 1990 году Вальтером Гилбертом, который заключил, что к 2030–2040 гг. всем новорожденным будут секвенировать весь геном [242]. Существуют аргументы в пользу того, что NGS является следующим технологическим скачком, который изменит характер скрининга, благодаря повышению его точности и получению генетической информации, которая может быть использована для обеспечения более персонализированного подхода к лечению пациентов. В связи с существенным снижением стоимости секвенирования целого генома и экзона в некоторых странах проводятся пилотные проекты с использованием геномного подхода в неонатальном скрининге [153]. Чаще всего такие проекты включают проведение скрининга в несколько этапов: биохимические тесты, ДНК-диагностика с использованием технологий полимеразной цепной реакции (ПЦР) для поиска наиболее частых мутаций в соответствующих генах и расширенное генетическое тестирование с использованием технологий секвенирования [100]. Из-за опасений по поводу ряда этических и логистических проблем, связанных с полногеномным (Whole Genome Sequencing) и полноэкзомным (Whole Exome Sequencing) секвенированием, в контексте применения NGS в качестве теста завершающего этапа неонатального скрининга наиболее рациональным является таргетное секвенирование (Target Next Generation Sequencing) с использованием небольших панелей генов. Таргетное секвенирование – мультиплексный анализ целевой последовательности нескольких генов – является многообещающей и эффективной

стратегией в крупномасштабных исследованиях. Это обусловлено, прежде всего, относительно низкой стоимостью, быстротой (3–5 дней), а также возможностью избирательного исследования регионов «интереса», что позволяет избежать этических проблем, связанных с обнаружением случайных находок [92, 180].

Таким образом в настоящее время помимо рутинных методов диагностики НАО, доступных амбулаторному звену, существуют углубленные генетические исследования, включая и биоинформационный анализ *in silico*, применение которых позволит осуществлять раннюю диагностику НАО и предоставит возможность своевременного назначения патогенетически обоснованной терапии и предотвратит негативные последствия болезни.

Аллергические заболевания (БА, АтД, ХК, НАО) являются системными, хроническими, рецидивирующими, воспалительными заболеваниями, поражающими, различные органы и системы.

Трудности диагностики АЗ связаны, с одной стороны, с тем, что они являются клиническими, характеризуются особенностями проявлений в разные возрастные периоды, а с другой – мультиморбидностью. 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 АЗ, а также выявление детей с неконтролируемым течением заболевания предоставит возможность подбора/смены терапии, благодаря которой может наступить ремиссия, профилактирующая негативные последствия болезни. Несомненна необходимость совершенствования, как алгоритмов своевременной диагностики, так и методик и инструментов маршрутизации пациентов с АЗ, используя технические возможности и потенциал современных информационных систем.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и состав обследованных групп

Для достижения поставленной цели усовершенствования механизмов и алгоритмов верификации диагноза, мониторинга контроля и персонифицированного наблюдения детей с АЗ и создания модели автоматической маршрутизации на основании оценки существующих подходов к ведению детей с данной патологией и анализа новых технических возможностей МИС для повышения эффективности оказания помощи детям с АЗ был сформирован дизайн исследования (Рисунок 1).

Данное исследование было разделено на этапы, каждый из которых представляет собой законченный фрагмент решения заявленных задач.

Использовались различные подходы в исследовании изучаемых объектов и формирования групп исследования, число которых на каждом из этапов было различно. Все исследование проходило в десять этапов.

I этап: провести анализ количества выставленных диагнозов и своевременности постановки диагноза БА по данным ФСН №12 и изучить клиническую характеристику детей с БА в разных возрастных периодах, в том числе в сочетании с другими АЗ, наблюдающихся в АПЦ.

II этап: проанализировать особенности и этапы дифференциальной диагностики рецидивирующих брадикининовых АО и показать результаты диагностического поиска с использованием полногеномного секвенирования и биоинформационного анализа *in silico* у детей с клиническими проявлениями НАО и с нормальным уровнем С1-ингибитора, не попадающие под классическую схему диагностического поиска.

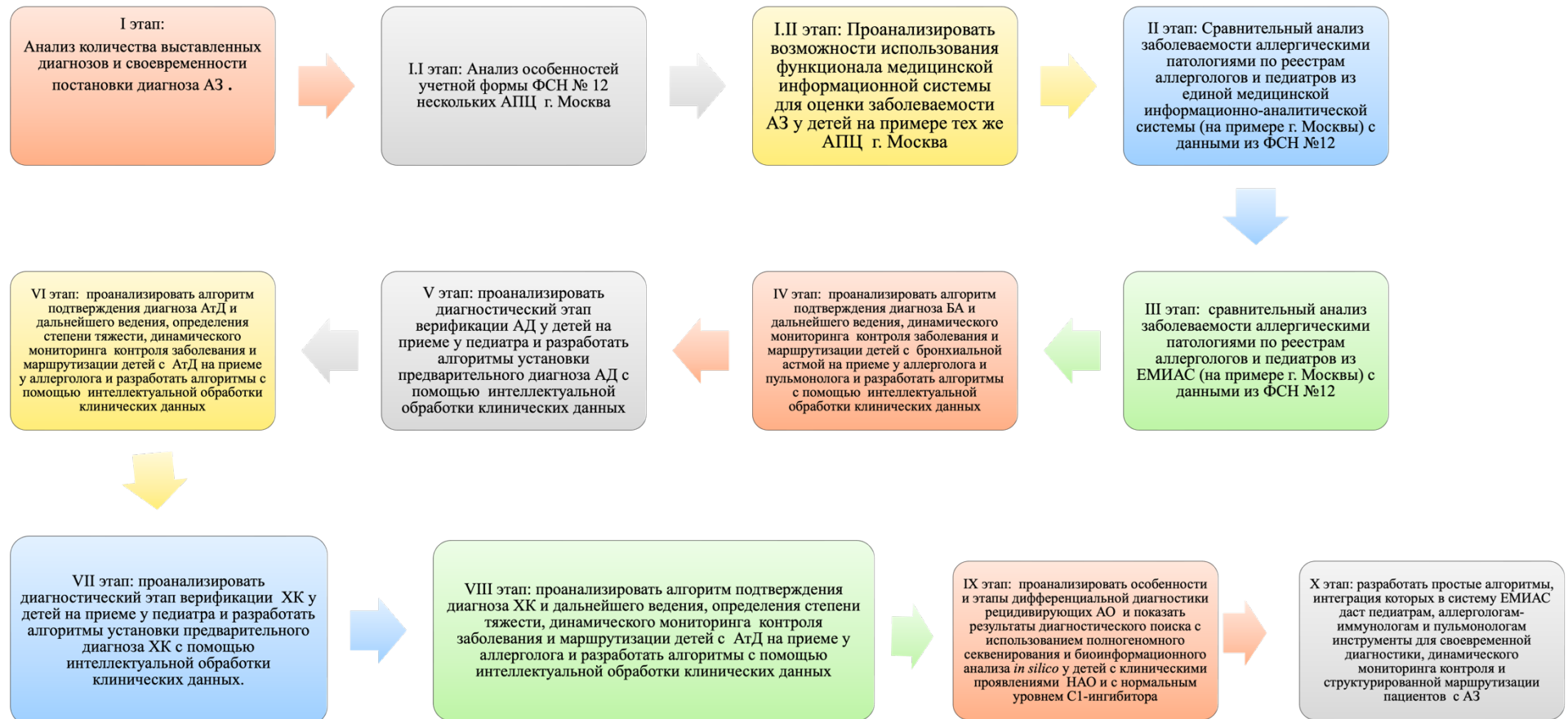


Рисунок 1 – Дизайн исследования

III этап: для выяснения причин выявленной низкой заболеваемости АЗ (по обращаемости) провести сравнительный анализ заболеваемости аллергическими патологиями по реестрам аллергологов и педиатров из ЕМИАС (на примере г. Москвы) с данными из ФСН №12.

IV этап: проанализировать диагностический этап верификации БА у детей на приеме у педиатра для разработки алгоритмов установки предварительного диагноза БА с помощью интеллектуальной обработки клинических данных.

V этап: проанализировать механизм подтверждения окончательного диагноза БА и дальнейшего ведения, динамического мониторинга контроля заболевания и маршрутизации детей с БА на приеме у педиатра, аллерголога и пульмонолога; разработать и подтвердить эффективность алгоритмов усовершенствования и оптимизации данного процесса с помощью интеллектуальной обработки клинических данных.

VI этап: проанализировать диагностический этап верификации АтД у детей на приеме у педиатра и разработать алгоритмы установки предварительного диагноза АтД с помощью интеллектуальной обработки клинических данных

VII этап: проанализировать механизм подтверждения диагноза АтД и дальнейшего ведения, определения степени тяжести, динамического мониторинга контроля заболевания и маршрутизации детей с АтД на приеме у аллерголога и разработать и показать эффективность алгоритмов дальнейшей маршрутизации пациентов с помощью интеллектуальной обработки клинических данных

VIII этап: проанализировать диагностический этап верификации ХК у детей на приеме у педиатра и разработать алгоритмы постановки предварительного диагноза ХК с помощью интеллектуальной обработки клинических данных.

IX этап: проанализировать алгоритм подтверждения диагноза ХК и дальнейшего ведения, определения степени тяжести, динамического мониторинга контроля заболевания и маршрутизации детей с данной патологией на приеме у аллерголога и разработать алгоритмы дальнейшей маршрутизации пациентов с помощью интеллектуальной обработки клинических данных

Х этап: разработать и подтвердить эффективность алгоритмов, интеграция которых в МИС (на примере ЕМИАС) даст педиатрам, аллергологам-иммунологам и пульмонологам инструменты для своевременной диагностики, динамического мониторинга контроля и структурированной маршрутизации пациентов с АЗ.

Диссертационная 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) (заведующая кафедрой – д.м.н., профессор Н.А. Геппе), ФГУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (г. Санкт-Петербург) и ГБУЗ «ДГП №32 ДЗМ».

Были изучены данные по ФСН № 12 за 2020–2022/23 гг. и регистров аллергологов и педиатров из ЕМИАС за 2021–2022 гг., всего 1 888 детей (выборка 60 851 ребенок, углубленная выборка – 98 499 детей).

Проведен углубленный анализ 970 электронных медицинских карт по сочетанию БА и других АЗ у детей от 0 до 17 лет 11 мес., прикрепленных к АПЦ г. Москвы.

В процессе дифференциальной диагностики рецидивирующих гистаминэргических и брадикининовых АО на базе ФГУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера проведено углубленное генетическое исследование пациентов с нормальным уровнем С1-ингибитора и отсутствием мутаций в гене *SERPING1*, для изучения новых мутаций в гене *HS3ST6*, гене миоферлина и в гене XII фактора, проведено полногеномное секвенирование и биоинформатический анализ *in silico*.

Материалом служили образцы цельной крови, полученные от 23 пациентов с симптомами НАО без снижения уровней и функции С1-ингибитора с отсутствием изменений в гене *SERPING* 11 хромосомы

Объект исследования: пациенты с установленным аллергическим заболеванием (БА, АтД, хроническая идиопатическая крапивница, НАО) в возрасте от 0 до 17 лет.

В тестовом ручном режиме были апробированы предложенные алгоритмы диагностики БА у 123 пациентов с астмаподобными симптомами.

Для апробации модели эффективности маршрутизации детей к специалистам третьего уровня проведен ретроспективный и проспективный анализ данных электронных медицинских карт 15 детей с тяжелым течением АтД и БА. Все сведения о пациентах анализировали в деперсонализированном виде. По итогам тестирования была проведена оценка эффективности предложенного метода.

2.2. Методы исследования

Аналитический метод использовался на всех этапах исследования. На I и II этапах – для определения клинической и медико-социальной характеристики группы пациентов – было проведено исследование комбинированного дизайна: ретроспективное одномоментное исследование обезличенной электронной медицинской документации пациентов детского возраста по данным ЕМИАС и анализ, в том числе и сравнительный агрегированных данных статистической (годовой) отчетности ФСН № 12.

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. Описание количественных признаков выполнено с указанием медианы и интерквартильного размаха. 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 БА с полом устанавливали, рассчитывая ОШ и 95% ДИ. Проверка гипотез была двусторонней, статистически значимыми считали связи при $p < 0,05$.

Полноэкзомное секвенирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) выполняли на платформе Illumina NextSeq 500 методом парно-концевого чтения (2x151 п.н.) со средним покрытием не менее 70–100х. Для пробоподготовки использовали методику селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям генов человека. Для приготовления библиотеки использовали набор для экзомного обогащения Nextera Rapid Capture Exome (Illumina, USA), комплект зондов которого разработан для обогащения 214 405 экзонов, что, в сочетании с однородным и специфическим обогащением, обеспечивает наиболее полное доступное секвенирование экзома и надежную идентификацию истинных кодирующих вариантов. Набор применяли согласно протоколу производителя.

Биоинформатический анализ на платформе Illumina. В работе использовали необработанные данные полноэкзомного секвенирования. Считывание парных концов проводили на основе файлов в формате fastq, размеры фрагментов составляли 150 нуклеотидов. Перед анализом из данных были удалены считывания с последовательностями адаптеров. Данные полноэкзомного секвенирования в зашифрованном виде были загружены в BaseSpace Sequence Hub. Анализ на наличие мутаций проводили с использованием аналитической платформы Illumina DRAGEN Bio-IT Platform. В качестве эталона использовали двоичный код генома hg19 (эталон) системы DRAGEN, кроме того, был подготовлен bed-файл таргетных участков генома. Для анализа на наличие полиморфных вариантов проводили запуск программы DRAGEN в режиме пайплайна с параметром «--enable-variant-caller true». Считывания низкого качества удаляли автоматически, осуществляли выравнивание полученных считываний с эталонной последовательностью (hg19), для обнаружения наиболее вероятных диплоидных комбинаций полиморфных вариантов (SNV, InDel) были построены гаплотипы-кандидаты, выявленные варианты аннотировали в dbSNP. Для объединения информации о представленности полиморфных вариантов в различных базах и создания единой таблицы использовали сервис Variant Interpreter (<https://variantinterpreter.informatics.illumina.com>) [308]. Создание и

наполнение таблиц данных о частотах полиморфных вариантов в популяциях, а также об их патогенетической значимости из базы ClinVar, осуществляли с использованием Python-скрипта. В работе не рассматривали данные со значениями Quality менее 30 и TotalDepth менее 4.

Биоинформатический анализ *in silico*. При обработке данных использовали веб-ресурсы/базы данных: PubMed, NCBI, dbSNP, OMIM, UniProt, ProteinAtlas, IMGT Aide-mémoire.

Оценку влияний точечной мутации на структуру белка осуществляли с применением веб-приложения HOPE (Have Our Protein Explained, доступ <https://www3.cmbi.umcn.nl/hope>) [187]. С использованием веб-ресурса MUpro осуществлялся прогноз влияния выявленной мутации на стабильность белка. В качестве критерия изменения стабильности использовали показатели свободной энергии Гиббса ($\Delta\Delta G$). Дополнительно применяли веб-приложение I-Mutant Suite в режиме – значение DDG ($\Delta\Delta G$) и бинарная классификация. Влияние мутации на связи в белке анализировали с использованием веб-приложения PremPS. Прогноз патогенетической значимости мутации осуществляли с использованием веб-ресурсов PhD-SNPg (<https://snps.biofold.org/phd-snp-g/>) [253], PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) [254] и MutationTaster2021 с использованием базы данных «ENST00000293937» (<https://www.mutationtaster.org/>) [240]. При работе с веб-ресурсом PhD-SNPg учитывали следующие параметры: предсказание патогенности, оценка вероятности, FDR (частота ложных обнаружений, связанная с более высокой/низкой оценкой), PhyloP100 (PhyloP100 в мутировавшей позиции) и AvgPhyloP100 (среднее значение PhyloP100 в 5-нуклеотидном окне вокруг мутировавшей позиции). Также для прогноза влияния замены аминокислоты на структуру и функции белка использовали ресурс PolyPhen-2.

ГЛАВА 3. ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ (НА ПРИМЕРЕ Г. МОСКВЫ)

3.1. Анализ своевременности диагностики бронхиальной астмы у детей в условиях амбулаторно-поликлинических центров

В настоящее время многократно и убедительно показано, что БА является гетерогенным заболеванием как по факторам риска, так и по патогенетическим механизмам, приводящим к БО [35]. Кроме того, имеющиеся отличия клинических проявлений у детей разных возрастных категорий также усложняют диагностику заболевания [56, 157]. Особенно остро стоит вопрос своевременности выявления БА на первом уровне системы здравоохранения – амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи, поскольку именно педиатры поликлиник первыми сталкиваются с пациентами из группы риска по реализации БА. Однако педиатр ставит только предварительный диагноз БА, а окончательный устанавливает аллерголог-иммунолог или пульмонолог. Такая отсроченная диагностика может повлиять на прогноз БА у большинства детей [67, 74]. Детям в рутинной клинической практике чаще устанавливали диагноз «острый бронхит с бронхообструктивным синдромом», «обструктивный бронхит», «астматический компонент при респираторных вирусных инфекциях» и т. д. [74, 83, 93]. Все это приводит к гиподиагностике БА, особенно в раннем и дошкольном возрасте [93], а также отсутствию своевременного назначения адекватной терапии [56, 88, 93, 226, 228].

Для решения поставленных задач на I этапе исследования был проведен анализ установленных диагнозов и оценена своевременность постановки диагноза БА у детей на примере нескольких АПЦ г. Москвы.

Первоначально, для выявления заболеваемости БА у детей были проанализированы агрегированные данные статистической (годовой) отчетности по заболеваемости по обращаемости из отчетной формы ФСН № 12 с приложениями за трехлетний период (январь 2020–декабрь 2022 гг.) по астме,

астматическому статусу (J45, J46), а затем был проведен углубленный ретроспективный анализ выкопированных данных медицинской документации (электронные медицинские карты) детей с БА (четырёх АПЦ одного из округов г. Москвы), которым диагноз БА был впервые установлен в 2022 году.

Все сведения о пациентах анализировали в деперсонализированном виде.

Дизайн исследования не требовал одобрения этического комитета, так как не предполагал непосредственного участия исследуемых, их наблюдения и каких-либо вмешательств. В исследовании использовали только агрегированные деперсонализированные сведения о детях, прикрепленных к участвовавшим в исследовании нескольким АПЦ г. Москвы.

Все пациенты и/или законные представители при прикреплении к медицинской организации подписывают заявление о выборе медицинской организации и согласие на обработку персональных данных, в которых указано право медицинской организации осуществлять все действия (операции) с персональными данными (сбор, ввод, систематизацию, накопление, хранение (в электронном виде и на бумажном носителе), уточнение, обновление, передачу, изменение, модификацию, использование, обезличивание, блокирование, уничтожение); медицинской организации, к которой прикрепляется пациент, дается право обрабатывать персональные данные посредством внесения их в электронную базу данных, включения в списки (реестры) и отчетные формы.

Критерии включения для этапа I.I: данные ФСН № 12, включающие сведения обо всех детях в возрасте от 0 до 18 лет с установленным диагнозом БА с учетом особенностей формы в отношении фиксации статистических сведений: «J45 Бронхиальная астма», в том числе «J45.0 Бронхиальная астма с преобладанием аллергического компонента» (учитывались суммарно); «J46 Астматический статус».

Критерии невключения для этапа I.I: данные ФСН № 12 (тех же АПЦ одного округа), включающие сведения о детях в возрасте от 0 до 18 лет без установленного диагноза БА.

Формирование выборки. Из ФСН № 12 на I этапе и для дальнейшего сравнительного анализа были агрегированы следующие сведения: количество прикрепленного населения к конкретному АПЦ, распределение по полу (графа 4 «всего» и графа 7 «юноши» ФСН № 12) и возрасту (таблицы 1 и 4 из ФСН № 12), год установки диагноза БА (графа 9 ФСН № 12). Сведения о пациентах графы 4 («всего»), граф 5 и 6 (возраст 0–4 и 5–9 лет соответственно) формируются из статистических талонов (форма 025-2/у), содержащих заключительный диагноз. Сведения для графы 6 ФСН № 12 (возраст 5–9 лет) формируются из контрольных карт диспансерного наблюдения (форма 030/у) о больных, находившихся под диспансерным наблюдением на конец года. Регистрация заболеваний осуществляется по дате рождения: если в отчетном году ребенку исполняется 15 лет (с 1 января по 31 декабря), то он считается подростком, 18 лет — взрослым. Переход пациента из одной возрастной группы в другую (а также перенесение сведений) производят по году рождения, вне зависимости от даты (дня и месяца) рождения подростка, в начале текущего года. При этом вся ранее известная заболеваемость пациента отражается в графе 4 ФСН № 12 («всего»), и только вновь выявленная в текущем году — в первичной заболеваемости (графы 6 и 7 для подростков в соответствующих таблицах ФСН № 12).

По БА были учтены данные всех АПЦ одного округа г. Москвы (т. е. всего детского населения, прикрепленного к данным организациям).

Характеристика выборки. За указанный период, по данным ФСН № 12, были изучены статистические данные о заболеваемости (по обращаемости) детей БА, выборка составила 98 499 детей (все дети, прикрепленные к четырем АПЦ).

По данным ФСН № 12, среди 98 499 детей, прикрепленных к АПЦ, количество с верифицированным диагнозом БА составило 1111 (1,1%) (Таблица 5), при этом мальчиков оказалось в 2,73 раза больше 71,5% и 28,5% соответственно (95% ДИ 2,39–3,11) (Рисунок 2).

Таблица 5 – Количество детей с подтвержденным диагнозом БА

		Все дети	Здоров	Астма	p-value
n (%)		98499 (100,0%)	97388 (98,9%)	1111 (1,1%)	
Пол, n (%)	Девочки	51076 (51,9%)	50759 (52,1%)	317 (28,5%)	<0,001
	Мальчики	47423 (48,1%)	46629 (47,9%)	794 (71,5%)	
Учреждение, n (%)	АПЦ 1	32446 (32,9%)	32043 (32,9%)	403 (36,3%)	<0,001
	АПЦ 2	29392 (29,8%)	29018 (29,8%)	374 (33,7%)	
	АПЦ 3	28405 (28,8%)	28189 (28,9%)	216 (19,4%)	
	АПЦ 4	8256 (8,4%)	8138 (8,4%)	118 (10,6%)	
Примечание: ОШ: 2,73 (95% ДИ: 2,39–3,11); интерпретация: исследование показало, что у мальчиков астма развивается в 2,73 раза чаще, чем у девочек. ОР: 2,7 (95% ДИ: 2,37–3,07). Распространенность заболевания 1,1% (n = 1111)					

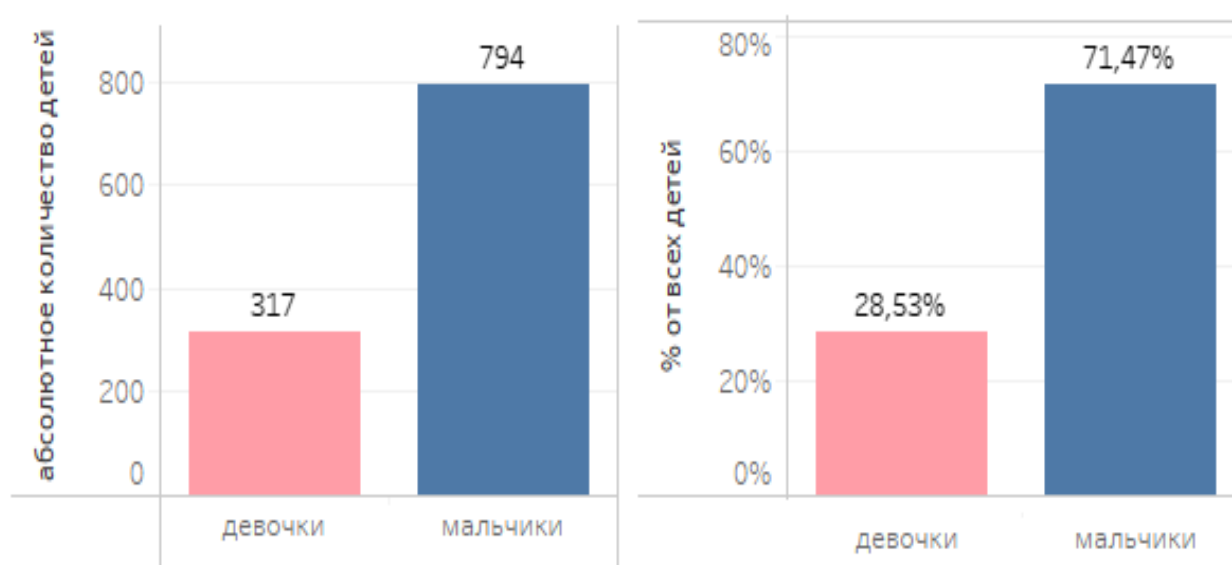


Рисунок 2 – Распределение детей с БА по половому признаку

Статистически значимых различий в медиане возраста между полами не отмечалось.

Процентное распределение детей в зависимости от гендерной принадлежности и АПЦ коррелировало с общим числом прикрепленного детского населения и детей с диагнозом БА в данном АПЦ (Рисунок 3).

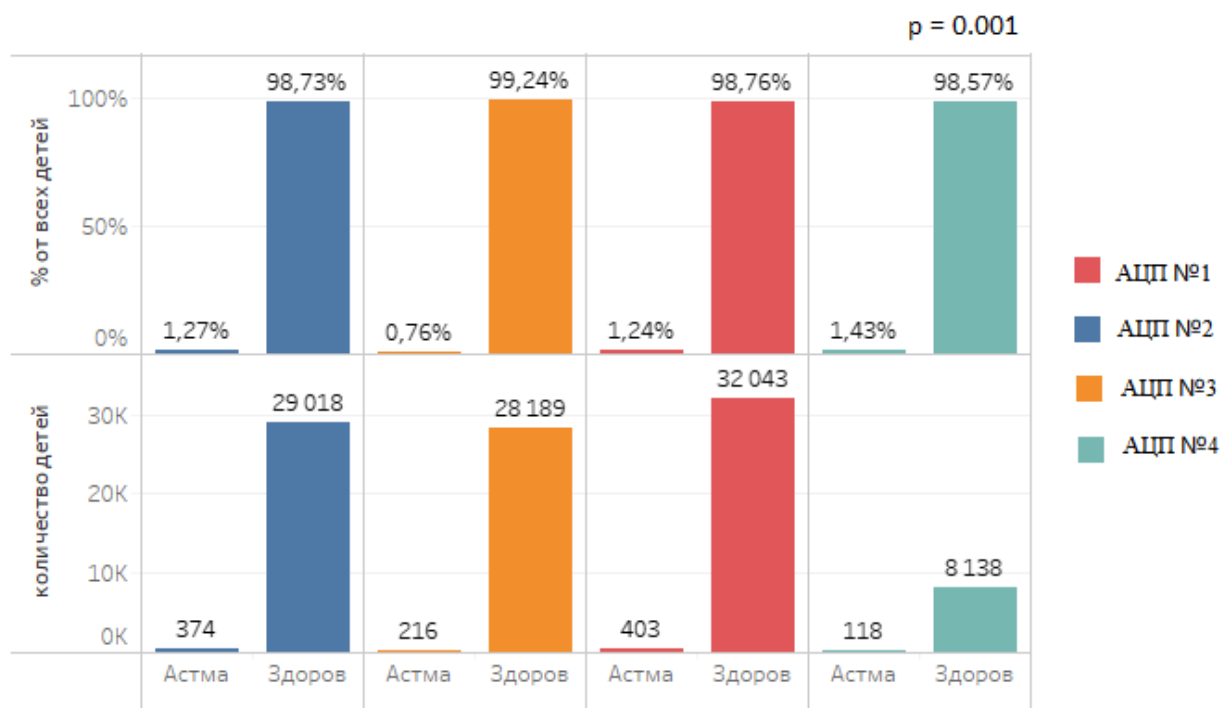


Рисунок 3 – Колебание данных распространенности БА у детей из разных АПЦ

Медиана возраста детей с впервые выставленным (верифицированным) диагнозом БА в 2020 г. составила 9,9 года, в 2021 г. — 10,3 года, в 2022 г. — 12 лет (Таблица 6); при этом во всех АПЦ количество выставленных диагнозов в разные годы значительно не отличалось (Рисунок 3).

Фактически диагноз БА был выставлен у всех детей в среднем только к 11 годам (Таблица 6).

Таблица 6 – Средний возраст детей с БА по данным ФСН № 12 за 2020–2022 гг.

Показатель		Все дети	2020	2021	2022	Диагноз был выставлен до 2020 г.	p-value
n		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, n (%)	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, далее был проведен углубленный ретроспективный анализ поздней постановки диагноза БА по электронным медицинским картам детей с верифицированной БА в 2022 году.

Критерии включения для этапа I.П: дети с впервые выставленным в 2022 г. диагнозом БА («J45 Бронхиальная астма», в том числе «J45.0 Бронхиальная астма с преобладанием аллергического компонента», «J46 Астматический статус»).

Критерии невключения для этапа I.П: дети, которым в 2022 г. не был впервые установлен диагноз БА («J45 Бронхиальная астма», в том числе «J45.0 Бронхиальная астма с преобладанием аллергического компонента», «J46 Астматический статус»).

Выборку составили 397 детей, медиана возраста 12,0 [9,0; 14,9] лет, из них девочек – 103 (26%), мальчиков – 294 (74%) (Таблица 6). Из них пациенты с легкой БА – 138 детей (34,76%); среднетяжелой – 212 детей (53,4%), тяжелого течения – 47 детей (11,8%) (Рисунок 4).

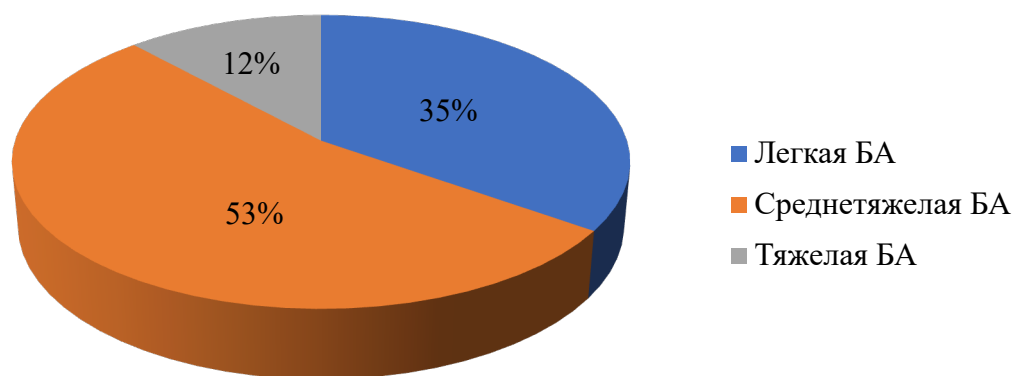


Рисунок 4 – Распределение детей в зависимости от тяжести БА (в %)

При анализе данных анамнеза сформированной когорты было установлено, что:

1) отягощенная наследственность по atopическим заболеваниям (АР, АтД, БА) по материнской линии выявлена у 34%, по линии отца – 18%, у обоих родителей – 9% и не отягощена у 7% детей (Рисунок 5).

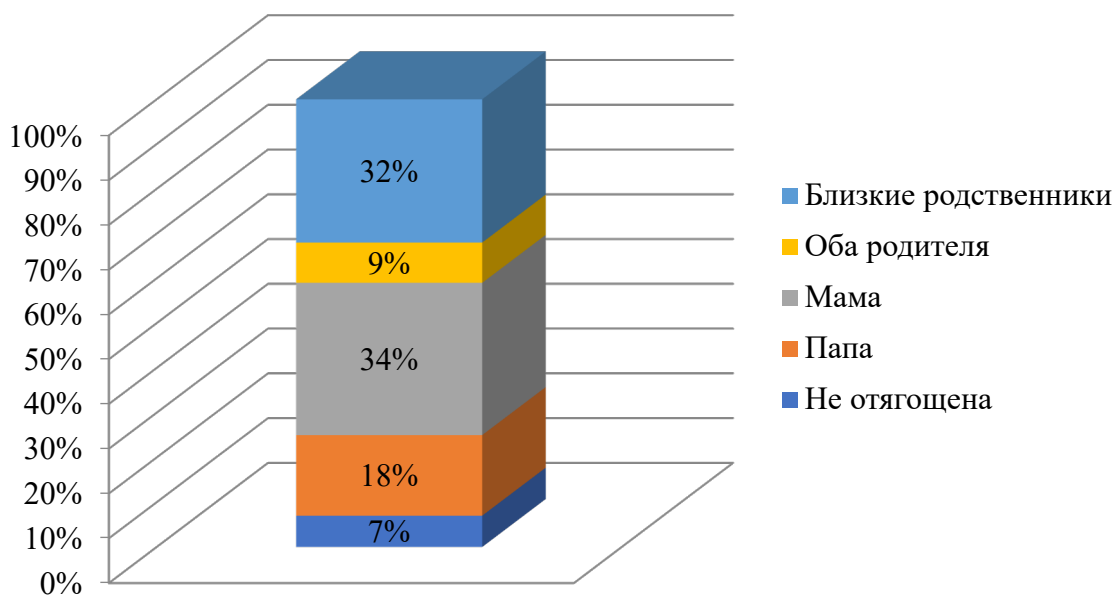


Рисунок 5 – Отягощенная наследственность по atopическим заболеваниям

2) Сенсibilизация. У большинства детей всех возрастов преобладала сенсibilизация к бытовым аллергенам. Однако, у детей до 4-летнего возраста в 36% случаев отмечено сочетание сенсibilизации к бытовым и пищевым аллергенам. При этом пищевая сенсibilизация у детей до 4-х лет была самой высокой по сравнению с детьми других возрастных периодов. Отмечена прямая корреляция увеличения сенсibilизации к бытовым и пыльцевым аллергенам с возрастом ребенка ($p < 0,05$). В исследуемой когорте детей с БА распространенность сенсibilизации увеличивается в детском и до подросткового возраста при этом патерны сенсibilизации различались в зависимости от возрастной группы (Таблица 7).

Таблица 7 – Спектр сенсibilизации у детей с БА в зависимости от возраста

Показатель	Все дети (N=397) ¹	0–4, N = 8 ¹	5–9, N = 95 ¹	10–14, N = 171 ¹	15–18, N = 123 ¹	p- value ²	q- value ³
Пол						0,526	0,526
девочки	103 / 397 (26%)	2 / 8 (27%)	28 / 95 (30%)	40 / 171 (24%)	33 / 123 (27%)		
мальчики	294 / 397 (74%)	6 / 8 (73%)	67 / 95 (70%)	131 / 171 (76%)	90 / 123 (73%)		
Сенсibilизация бытовая						0,433	0,519
наличие	163 / 397 (41%)	2 / 8 (27%)	40 / 95 (42%)	68 / 171 (40%)	53 / 123 (43%)		
отсутствие	234 / 397 (59%)	6 / 8 (73%)	55 / 95 (58%)	103 / 171 (60%)	70 / 123 (57%)		
Сенсibilизация пылевые						0,003	0,009
наличие	206 / 397 (52%)	1 / 8 (14%)	52 / 95 (55%)	89 / 171 (52%)	65 / 123 (53%)		
отсутствие	191 / 397 (48%)	7 / 8 (86%)	43 / 95 (45%)	82 / 171 (48%)	58 / 123 (47%)		
Сенсibilизация эпидермальные						0,369	0,519
наличие	111 / 397 (28%)	1 / 8 (14%)	28 / 95 (30%)	46 / 171 (27%)	37 / 123 (30%)		
отсутствие	286 / 397 (72%)	7 / 22 (86%)	67 / 95 (70%)	125 / 171 (73%)	86 / 123 (70%)		
Сенсibilизация грибковые						0,045	0,091
наличие	26 / 397 (6.6%)	1 / 8 (14%)	5 / 95 (5.3%)	9 / 171 (5.0%)	11 / 123 (9.3%)		
отсутствие	370 / 397 (93%)	7 / 8 (86%)	90 / 95 (95%)	162 / 171 (95%)	112 / 123 (91%)		
Сенсibilизация пищевые						<0,001	0,002
наличие	67 / 397 (17%)	3 / 8 (36%)	22 / 95 (23%)	21 / 171 (12%)	21 / 123 (17%)		
отсутствие	330 / 397 (83%)	5 / 8 (64%)	73 / 95 (77%)	150 / 171 (88%)	102 / 123 (83%)		
Примечание: ¹ n / N (%); ² Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test; ³ False discovery rate correction for multiple testing							

3) Первые проявления БО 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 6).

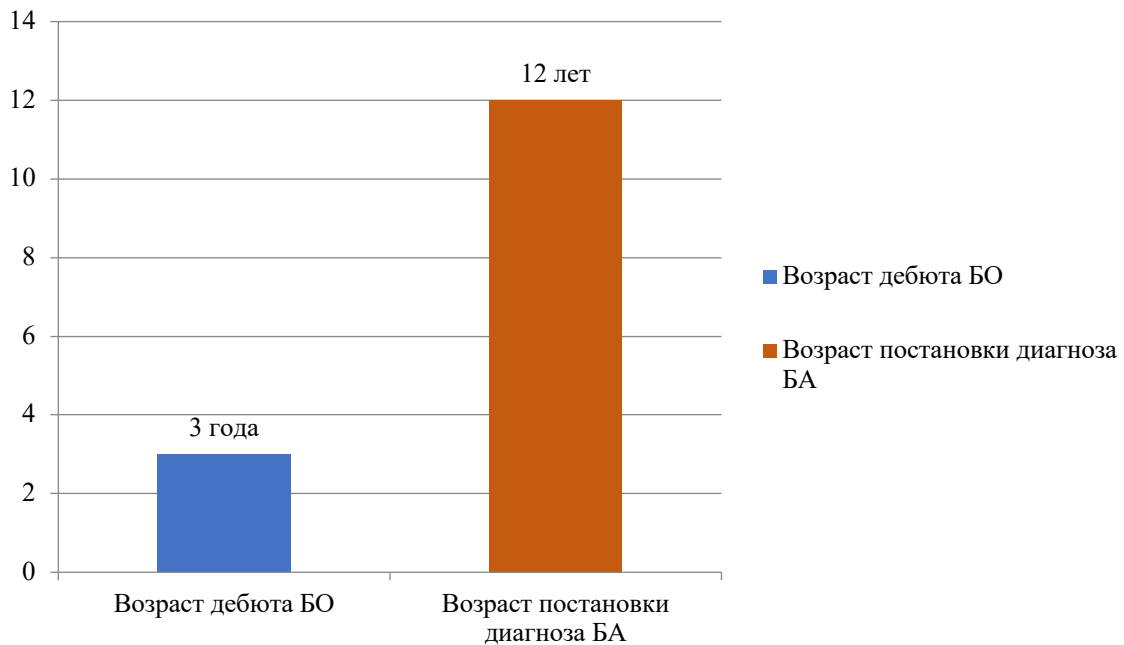


Рисунок 6 – Возраст первых проявлений БО и возраст постановки диагноза БА у детей

Результаты данного подэтапа проиллюстрировали, что у детей с проявлениями БО, отягощенной наследственностью по АЗ, наличием сенсibilизации к различным аллергенам период от момента первых симптомов до установки окончательного диагноза БА может составлять $5,2 \pm 1,7$ года.

Таким образом, на I этапе работы были проанализированы данные детей нескольких АПЦ одного округа г. Москвы (общая выборка, в которой были изучены сведения, составила 98 499 детей — все дети, прикрепленные к четырем АПЦ). Важно, что 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 в отношении всего округа.

Несмотря на то, что наблюдается утойчивая тенденция к увеличению числа впервые установленных диагнозов БА за проанализированный период времени, общая заболеваемость остается низкой, однако, соответствует официальным данным по г. Москва в те же годы, которые значимо ниже как официальных

зарубежных данных, так и результатов, которые были показаны в зарубежных и отечественных эпидемиологических исследованиях.

Углубленный проспективный анализ когорты детей с БА, которым диагноз впервые был выставлен в 2022 году, показал, что отсроченность установления диагноза БА может достигать от 4 до 9 лет.

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.

3.2. Мультиморбидность аллергических заболеваний

Возможной причиной, влияющей на занижение показателей заболеваемости (по обращаемости) и усложняющей статистический учет, является мультиморбидность (важная фенотипическая характеристика аллергической патологии) – наличие у одного пациента одновременно нескольких диагнозов (БА, АР, АтД, крапивницы), так как фиксация всех диагнозов в данном случае осуществляется не всегда и пациент «находится» на диспансерном наблюдении / статистически «учитывается» лишь по одному из диагнозов, который указан основным.

Термин «мультиморбидность» изначально использовался для обозначения наличия аллергических заболеваний, которые имеют одинаковое развитие: астма, ринит и АтД. Однако недавние исследования показывают, что астма, ринит, АтД и IgE-опосредованная пищевая аллергия сопутствуют родственным химическим медиаторам воспаления, вырабатываемым лимфоцитами Т-хелперами 2, имеют общие гены и даже демонстрируют схожие клинические характеристики [39, 114]. Неоднократно и убедительно показано, что пациенты, страдающие БА,

подвержены риску развития сопутствующих заболеваний со схожим механизмом воспалительного процесса.

В качестве вероятной причины гиподиагностики БА было проведено ретроспективное одномоментное исследование и анализ электронных медицинских карты 970 пациентов с данной патологией. Было изучено сочетание БА с другими АЗ в разных возрастных периодах у детей.

Критерии включения: данные электронных медицинских карт, включающие сведения обо всех детях в возрасте от 0 до 18 лет с установленным диагнозом БА «J45 Бронхиальная астма», в том числе «J45.0 Бронхиальная астма с преобладанием аллергического компонента» (учитывались суммарно); «J46 Астматический статус».

Критерии невключения: данные из электронных медицинских карт, включающие сведения о детях в возрасте от 0 до 18 лет без установленного диагноза БА.

Характеристика всей выборки II этапа исследования. Были изучены электронные медицинские карты 970 детей в возрасте с 0 до 18 лет с верифицированным диагнозом БА.

Наиболее часто БА сочетается с АР (в 18% случаев), и при этом отмечается постепенное нарастание показателей до 18 лет (с 9,1 до 19%). Сочетание БА и АД практически одинаково у детей всех возрастных групп (3,5%), однако незначительно выше у детей первых 5 лет жизни [39] (Таблица 8).

Таблица 8 – Сочетание различных АЗ 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
АтД						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%)		
АР						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%)		

Продолжение Таблицы 8

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
Поллиноз						<0,001	<0,001
наличие	89 / 970 (9.2%)	0 / 22 (0%)	26 / 226 (12%)	51 / 420 (12%)	12 / 302 (4.0%)		
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%)		

Примечание: ¹n / N (%); ² Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test; ³ False discovery rate correction for multiple testing

Полученные данные о сочетании БА и других АЗ в разные возрастные периоды имеют и некоторые особенности. Так, в возрасте до 4 лет БА сочетается с АР и АтД, с 5 до 9 лет – наряду с АД и АР, появляется еще и поллиноз и крапивница, и далее эта тенденция сохраняется до 18 лет (Рисунок 7 и Таблица 9).

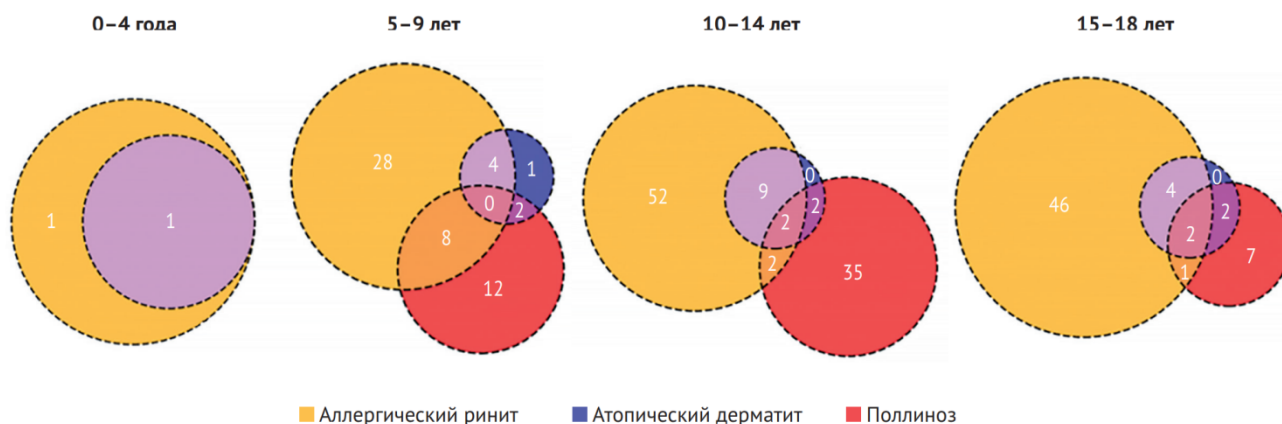


Рисунок 7 – Диаграмма Эйлера: сочетание АЗ в разные возрастные периоды у пациентов с БА [39]

Таким образом, в качестве вероятной причины поздней диагностики и гиподиагностики БА у детей проанализирована мультиморбидность АЗ – сочетание БА с другими АЗ в разных возрастных периодах. Показано, что наибольшее сочетание БА с другими АЗ отмечено у детей старшего возраста.

Таблица 9 – Коморбидные заболевания, диагностированные у детей с БА в различные возрастные периоды

Показатель	Все дети 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
Пол						0,526	0,526
женский	256 / 970 (26%)	6 / 22 (27%)	67 / 226 (30%)	102 / 420 (24%)	81 / 302 (27%)		
мужской	714 / 970 (74%)	16 / 22 (73%)	159 / 226 (70%)	318 / 420 (76%)	221 / 302 (73%)		
Сопутствующая аллергическая патология						0,034	
АР	129 / 970 (13%)	1 / 22 (4,5%)	28 / 226 (12%)	52 / 420 (12%)	48 / 302 (16%)		
АР + АтД	18 / 970 (1,9%)	1 / 22 (4,5%)	4 / 226 (1,8%)	9 / 420 (2,1%)	4 / 302 (1,3%)		
АР + АтД + Поллиноз	4 / 970 (0,4%)	0 / 22 (0)	0 / 226 (0)	2 / 420 (0,5%)	2 / 302 (0,7%)		
АР + Поллиноз	22 / 970 (2,3%)	0 / 22 (0)	8 / 226 (3,5%)	12 / 420 (2,9%)	2 / 302 (0,7%)		
АтД	3 / 970 (0,3%)	0 / 22 (0)	1 / 226 (0,4%)	2 / 420 (0,5%)	0 / 302 (0)		
АтД + Поллиноз	9 / 970 (0,9%)	0 / 22 (0)	6 / 226 (2,7%)	2 / 420 (0,5%)	1 / 302 (0,3%)		
Крапивица	4 / 970 (0,4%)	0 / 22 (0)	1 / 226 (0,4%)	2 / 420 (0,5%)	1 / 302 (0,3%)		
нет сопутствующих АЗ	727 / 970 (75%)	20 / 22 (91%)	166 / 226 (73%)	304 / 420 (72%)	237 / 302 (78%)		
Поллиноз	54 / 970 (5,6%)	0 / 22 (0)	12 / 226 (5,3%)	35 / 420 (8,3%)	7 / 302 (2,3%)		
Примечание: ¹ n / N (%); ² Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test; ³ False discovery rate correction for multiple testing							

Полученные результаты анализа сочетания АЗ в разные возрастные периоды у пациентов с БА могут являться вероятной причиной гипо и/или отсроченной диагностики и некорректного отражения АЗ в статистических формах учета. Кроме того, в аллергологии существуют заболевания, которые могут маскироваться схожими клиническими проявлениями и диагностика которых требует нестандартного подхода. К таким нозологиям относится НАО, для верификации диагноза которого требуется, в том числе, углубленное генетическое обследование с последующим анализом патогенности обнаруженных мутаций.

3.3. Анализ особенностей дифференциальной диагностики рецидивирующих ангиоотечков

Практически любой педиатр на приеме сталкивается с пациентом с изолированными АО и/или сопровождающимися проявлениями крапивницы. Актуальность проблемы ведения детей с АО связана со сложностью диагностики и дифференциальной диагностики, отсутствием четких алгоритмов действий для врачей в той или иной ситуации. Рецидивирующее, неконтролируемое течение АО является тяжелым бременем для пациента и членов его семьи и серьезно влияет на КЖ [24].

Довольно часто АО дифференцируют от других нозологий, ассоциированных с отеками различного происхождения. К сожалению, отсутствует абсолютный признак, позволяющий отличить АО от отеков, связанных с принципиально другими причинами. Поэтому обычно используется совокупность признаков, характерных для АО: он обычно не изъязвляется; часто несимметричный; нет отчетливого действия гравитации; цвет кожных покровов неизмененный или имеет место умеренная гиперемия; обычно пациенты ощущают уплотнение, легкое онемение, зуд не типичен. Как правило, АО исчезает спонтанно, без возникновения вторичных элементов [24].

АО определяется как локализованный отек глубоких слоев дермы, подкожной и/или подслизистой ткани вследствие действия различных вазоактивных медиаторов [32, 178, 287].

В зависимости от биологически активного вещества, который играет ведущую роль в патогенезе его развития, АО классифицируется как брадикинин-опосредованный или гистамин-опосредованный. Чрезвычайно важно дифференцировать эти АО не только потому, что терапевтические опции различны, но и потому, что брадикинин-опосредованный АО может быть опасным для жизни и из-за жизнеугрожающей локализации, и из-за отсутствия эффекта от традиционной медикаментозной терапии антигистаминными препаратами и ГКС. Одним из АО, в патогенезе развития которого участвует брадикинин,

является НАО. Особенности дифференциальной диагностики АО, опосредованных различными медиаторами представлены в Таблице 10 [178].

Таблица 10 – Дифференциальная диагностика АО

АО	Гистамин-опосредованный	Брадикинин-опосредованный
Продолжительность отека	12–36 часов	> 36 часов
Маргинальная эритема	Нет	Да (ограничено НАО с дефицитом С1-ингибитора и почти не наблюдается при других формах)
Орофарингеальный отек	Да	Да
Отек гортани	Редко	Часто
Абдоминальные приступы	Нет	Да
С4 /С1-ингибитор (уровень и функция)	Нормальный	Дефицит
Наследственность	Нет, редко присутствует	Да (75%)

Наследственный ангиоотек с дефицитом или функциональной незрелостью С1-ингибитора (С1-ИНГ-НАО) является редким генетическим заболеванием, вызываемым мутациями в гене *SERPING1* [287, 311].

При С1-ИНГ-НАО I типа мутации отмечаются на всем протяжении гена, что приводит к низким концентрациям С1-ингибитора в крови [32, 293, 320], в то время как при С1-ИНГ-НАО II типа мутации включают замещение отдельных аминокислот, что ведет к сниженной активности фермента при нормальном или повышенном уровне концентрации С1-ингибитора [32, 295]. С1-ИНГ-НАО наследуется по аутосомно-доминантному типу, но в 25% случаев семейный анамнез отсутствует вследствие возникновения спонтанных мутаций [319].

Кроме этого, у ряда пациентов с привычными рецидивирующими эпизодами АО были идентифицированы мутации других генов без нарушений системы комплемента и мутаций гена *SERPING1*, которые еще более усложняют диагностический поиск. Так, была установлена взаимосвязь мутаций в генах фактора свертывания XII (*F XII*), ангиопоетина 1 (*ANGPT1*), плазминогена (*PLG*), кининогена 1 (*KNG1*), миоферлина (*MYOF*), гепарансульфат 3-О-сульфотрансферазы 6 (*HS3ST6*) с развитием НАО [3, 72, 148, 166, 176, 192, 193,

319]. Во многих семьях с четко установленным наследственным характером АО отсутствуют идентифицированные на сегодняшний день генетические мутации – этот вариант расценивают как НАО неизвестной природы [37].

Современная классификация НАО основана на данных клинико-лабораторных методах исследования и изменениях в различных генах:

- НАО с дефицитом C1-ИНГ:
 - НАО I типа обусловлен снижением количества и функциональной активности C1-ингибитора в плазме (85 % всех случаев НАО) [4, 55, 287, 288];
 - НАО II типа обусловлен снижением функциональной активности C1-ингибитора, при этом уровень C1-ингибитора сохраняется в пределах нормы или повышен (15 % всех случаев НАО) [4, 55, 288].
- НАО без дефицита C1-ингибитора (без патологии системы комплемента):
 - НАО с мутацией в гене XII фактора свертывания крови (НАО-F12);
 - НАО с мутацией в гене плазминогена (НАО-PLG);
 - НАО с мутацией в гене ангиопоэтина 1 (НАО-ANGPT1);
 - НАО с мутацией в гене кининогена 1 (НАО-KNG1);
 - НАО с мутацией в гене миоферлина (НАО-MYOF);
 - НАО с мутацией в гене *HS3ST6* (НАО-HS3OST6);
 - НАО с неизвестной мутацией (UNK-НАО) устанавливается при нормальном уровне C1-ингибитора и его функциональной активности в случае типичной клинической картины в сочетании с положительным семейным анамнезом [54, 55, 126, 245, 288, 319].

НАО без дефицита C1-ингибитора (устаревшее название – НАО III типа) встречается крайне редко, истинная его распространенность неизвестна. При этой форме НАО уровень C1-ингибитора и его функциональной активности либо не изменены, либо снижены незначительно [55, 140]. Далее в работе речь пойдет только о НАО с нормальным уровнем C1-ингибитора.

3.4. Диагностика наследственного ангиоотека у детей на амбулаторном этапе

К развитию очень схожей клинической картины АО могут привести разные патофизиологические процессы [24, 104], поэтому педиатры и другие специалисты при первичном осмотре пациента во время сбора анамнеза в первую очередь должны обратить внимание на ряд характерных особенностей:

- АО всегда можно объективизировать (это не просто ощущение);
- АО всегда проходит в течение нескольких суток (в среднем 2–5 суток);
- АО всегда проходит бесследно (то есть на месте АО не остаются следы гиперпигментации, очаги уплотнения мягких тканей) [104, 243].

Педиатру и другим специалистам при сборе анамнеза и первичном осмотре нужно проводить дифференциальную диагностику с заболеваниями, имеющими схожие клинические проявления и имитирующими АО (псевдоангиотеки): синдром Мелькерссона-Розенталя, гипотиреоз (микседема), синдром верхней полой вены, анасарка и гипопропротеинемические отеки. В этом случае основным признаком является длительность АО. Если отек сохраняется более нескольких суток, то диагноз АО менее вероятен и нет острой необходимости исследования уровня С1-ингибитора и его функциональной активности [41, 312].

На следующем этапе дифференциальной диагностики нужно ответить на вопрос: «Какой медиатор вызвал АО?» [41, 246, 248].

Существует ряд клинических признаков, отличающих АО, вызванных медиаторами тучных клеток, от АО, вызванных брадикинином. Так, для отеков, вызванных медиаторами тучных клеток, характерны абсолютно другие триггеры (например, пищевой продукт, лекарственное средство, укус насекомого), хотя не всегда удается выявить провоцирующий фактор [24]. Однако не всегда клинические признаки являются абсолютными критериями для постановки или исключения диагноза. Например, считается, что классические брадикининовые АО должны быть холодными, бледными и не должны сопровождаться зудом. Тем не менее, только на основании того, что у пациента АО горячие, сопровождаются

зудом и покраснением кожных покровов, исключить диагноз НАО нельзя [246, 303].

В литературе описаны случаи, когда причиной развития АО могут быть как гистамин, так и брадикинин [234], поэтому клинические проявления не всегда позволяют провести дифференциальную диагностику. Помимо самих АО, проведения дифференциальной диагностики требуют другие симптомы НАО: абдоминальные атаки, маргинальная эритема. Клиническая картина абдоминальных атак очень похожа на синдром «острого живота». При отсутствии правильного диагноза лечение абдоминальных приступов при НАО часто приводит к ненужной операции, а отек гортани может вызвать асфиксию.

Маргинальную эритему необходимо отличать от крапивницы. Основным элементом сыпи при крапивнице является волдырь. В отличие от маргинальной эритемы волдыри, как правило, приподняты над кожей и их появление сопровождается зудом [216].

В настоящее время в существующих клинических рекомендациях для первичной диагностики НАО или для выявления рисков НАО, разработаны диагностические ориентиры для врачей первичного звена (в нашем случае педиатров) (Таблица 11) [38]. При наличии таких характерных клинических проявлений необходимо осуществить незамедлительную маршрутизацию пациентов к аллергологу-иммунологу (специалисту второго уровня здравоохранения). На следующем этапе (на втором уровне здравоохранения) аллерголог-иммунолог осуществляет дальнейший диагностический поиск, включающий лабораторное и, при необходимости, генетическое исследование.

Современная классификация НАО основана на данных клинико-лабораторных методов исследования и изменениях в различных генах: НАО с дефицитом C1-ингибитора (НАО I типа, НАО II типа) и НАО с нормальным уровнем C1-ингибитора [37].

Диагноз НАО I и II типа подтверждается биохимическим исследованием показателя системы комплемента – ингибитора C1-эстеразы: диагностически

значимое снижение уровня С1-ингибитора и/или его функциональной активности (более чем на 50% от нормы).

Таблица 11 – Диагностические ориентиры, позволяющие заподозрить НАО на приеме у врача-педиатра

Вопросы	Да	Нет
1. Повторяющиеся отеки лица, конечностей (2–5 дней). Отек бледный, плотный, не зудит, без крапивницы		
2. Повторяющиеся приступы сильной боли в животе неясного генеза длительностью в среднем 2–5 дней, могут пройти без лечения		
3. Внезапное появление одышки, затрудненного дыхания, изменение голоса (обычно сочетается с отеком шеи)		
4. Неэффективность антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов при лечении ангиоотека		
5. Наличие семейного анамнеза (бабушки/дедушки, родители, сестры/братья) / смерть близких родственников от отека гортани		
Примечание: при положительных ответах как минимум на 2 вопроса можно выставить предварительный диагноз D84.1 (НАО) и продолжить диагностический поиск		

На втором уровне выполнение молекулярно-генетического обследования необязательно, но обнаружение причинно-значимой мутации в гене *SERPING1* также подтверждает диагноз [38, 287]. Однако, для верификации диагноза НАО у детей в возрасте до 12 месяцев, определение количества и функциональной активности С1-ингибитора у детей имеет низкую диагностическую ценность: могут определяться как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты. Поэтому, у детей раннего возраста «золотым стандартом» диагностики становится генетическое исследование. Данное тестирование должно проводиться у всех детей, находящихся под угрозой развития НАО, потому что выявление мутаций при бессимптомном течении заболевания впоследствии позволит своевременно инициировать профилактическое лечение [32].

Как уже указывалось выше, наибольшие трудности вызывает верификация диагноза НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора.

3.5. Генетические методы диагностики наследственного ангиоотека

Выявление основного генетического дефекта играет решающую роль в лечении пациентов, включая диагностику, семейные исследования, прогностическую информацию, пренатальную диагностику, а также способствует обнаружению новых заболеваний. При этом необходимо учитывать, что у пациентов может отсутствовать положительный семейный анамнез, поскольку примерно в 25% случаев мутации возникают *de novo* [179].

Ген *SERPING1*, кодирующий ингибитор C1, локализован на 11 хромосоме (11q12.1). Ген включает 8 экзонов, 7 из которых кодируют белок, не кодирующие интронные области, представляют собой высокую плотность повторяющихся Alu-элементов, что делает ген склонным к делециям и дупликациям. Среди дефектов в гене, приводящих к развитию НАО I или II типов, 20% случаев обусловлены такими частичными делециями или дупликациями, границы которых чаще всего находятся в пределах Alu-повторов [270]. Так, например, еще в 2001 г. описаны спорадические случаи НАО, при которых не были выявлены точечные мутации в экзонах гена C1-ингибитора, однако обнаружены делеции *de novo*, в том числе делеция экзона 4, делеция экзонов 5 и 6 и, по-видимому, полная делеция гена [265]. В связи с вышесказанным, для пациентов с клиническими проявлениями НАО и снижением уровня или функциональной активности C1-ингибитора в плазме в качестве первоначального скрининга, перед скринингом на точечные мутации, рекомендуют поиск протяженных делеций/дупликаций. При отсутствии позитивных результатов такого анализа осуществляют поиск точечных замен, а также коротких делеций/инсерций, в кодирующих экзонах и на границах экзон-интрон гена методом секвенирования по Сэнгеру. Если в указанных регионах не удастся выявить мутации, образец направляют на поиск известных мутаций в генах *F12*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNIG1*, *MYOF*, *HS3OST6*.

Мультиплексная лиганд-зависимая амплификация зонда (Multiplex ligand-dependent probe amplification, MLPA) используется для выявления протяженных делеций или дупликаций гена. Анализ выполняется с использованием набора

SALSA MLPA P243 SERPING1 (MRC Holland, Нидерланды) в соответствии с инструкциями производителя. Представляет собой полуколичественный метод, основанный на амплификации до 60 зондов, каждый из которых обнаруживает определенную последовательность ДНК. Метод начинается с денатурации образца ДНК, затем добавляется смесь зондов MLPA, каждый из которых состоит из двух или трех олигонуклеотидов. Когда гибридизация всех олигонуклеотидов с образцом ДНК завершена, зонды, связанные с образцом ДНК, лигируются. Все лигированные зонды амплифицируются с использованием универсальной пары праймеров ПЦР, один из которых флуоресцентно маркирован. Это приводит к получению набора уникальных для каждого зонда ампликонов ПЦР, каждый со специфичной протяженностью. Ампликоны разделяются по длине на приборе для капиллярного электрофореза. Полученная электрофореграмма, специфичная для образца, анализируется с помощью специализированной программы Coffalyser.Net. Сравнивая электрофореграмму анализируемого образца с электрофореграммой набора контрольных образцов, определяют количество геномных мишеней, присутствующих в интересующем образце и, тем самым, выявляют наличие делеций или дупликаций в гене. Метод MLPA не позволяет обнаружить точечные мутации, а также большинство инверсий, сбалансированных транслокаций или изменений числа копий фрагментов гена, которые (частично) лежат за пределами последовательности, обнаруженной зондом MLPA. Имеется также ряд факторов, которые могут повлиять на качество и достоверность анализа.

Следует отметить, что не все делеции/дупликации являются патогенетически значимыми, метод не может предоставить информацию о том, приведет ли конкретная делеция или дупликация к заболеванию. Однако, известно, что, например, интроны 3 и 4 содержат несколько Alu-повторов, которые могут вызывать негомологичную рекомбинацию, приводящую к делеции 4 экзона или к делеции экзонов 1–4 [190]. В то же время известно, что делеция экзона 4 находится в рамке считывания и приводит к образованию белка, который удерживается в эндоплазматическом ретикулуме и не секретируется должным образом [310]. Делеция 5 экзона сохраняет рамку считывания, кодируя белок

p.Asp229_Ser296del, в котором отсутствует центральная часть компактного сложенного домена С1-ингибитора [125], что, вероятно, вызывает дефект фолдинга и деградацию, связанную с эндоплазматическим ретикулулом.

При отсутствии в результате анализа образца, полученного от пациента с НАО, протяженных делеций или дупликаций, назначается секвенирование гена *SERPING1* по Сэнгеру.

Секвенирование по Сэнгеру используется для секвенирования кодирующей области (экзоны 2–8) и границ экзон-интрон (минимум ± 20 нуклеотидов) гена *SERPING1*. В общем виде представляет собой метод анализа последовательности ДНК, основанный на случайном включении ДНК-полимеразой во время репликации ДНК *in vitro* завершающих цепь ДНК дидезоксинуклеотидов с последующим электрофорезом, в настоящее время электрофорез осуществляется в капиллярных ячейках генетических анализаторов (секвенаторов). Классический метод терминации цепи требует одноцепочечного шаблона ДНК, ДНК-праймера, ДНК-полимеразы, обычных дезоксинуклеотидтрифосфатов (dNTP) и модифицированных дидезоксинуклеотидтрифосфатов (ddNTP), последние из которых терминируют удлинение цепи ДНК. Эти нуклеотиды, завершающие цепь, не имеют 3'-ОН-группы, необходимой для образования фосфодиэфирной связи между двумя нуклеотидами, в результате чего ДНК-полимераза прекращает удлинение ДНК при включении модифицированного ddNTP. ddNTP могут быть радиоактивно или флуоресцентно помечены для обнаружения в автоматических секвенирующих машинах. Секвенирующая реакция осуществляется с использованием в качестве матрицы очищенного продукта амплификации на специфических праймерах и использует в качестве затравки один из таких праймеров. Все кодирующие анализируемые фрагменты при этом секвенируют в двух направлениях (прямом и обратном). Для амплификации и последующего секвенирования кодирующей области (экзоны 2–8) и границ экзон-интрон гена *SERPING1* известно несколько комплектов праймеров, использующихся разными лабораториями мира. Чаще всего, если не используются дополнительные пары праймеров, метод не позволяет исследовать регуляторные области и глубокие

интронные последовательности гена, то есть некоторые мутации могут остаться не выявленными.

При анализе полученных нуклеотидных последовательностей для обозначения выявленных мутаций чаще всего используют номенклатуру мутаций, соответствующую рекомендациям Human Genome Variation Society (<http://www.hgvs.org/rec.html>): при этом экзоны нумеруются систематически, располагая иницирующий кодон метионина (ATG) в экзоне 2, первый нуклеотид (A) иницирующего кодона метионина (ATG) последовательности кДНК (номер доступа GenBank NM_000062.2) является нуклеотидом номер один, для аминокислотных позиций белка в нумерацию включены 22 аминокислоты N-концевого остатка сигнального пептида [199].

Хотя потенциально каждая мутация может оказаться патогенетически значимой для развития НАО, необходим дополнительный анализ, в том числе, например, анамнестический и/или биоинформатический, для определения патогенности впервые выявленных мутаций. В то же время, известно более 430 мутаций в гене *SERPING1*, для которых описана патогенетическая значимость. Так, например, ряд мутаций приводят к преждевременным стоп-кодонам напрямую или создавая сдвиг рамки считывания посредством дупликации или делеции одного нуклеотида. Транскрипты, содержащие преждевременные стоп-кодоны, расположенные более чем на 50 пар нуклеотидов выше последнего интрона, склонны к деградации из-за бессмысленного опосредованного распада мРНК, в результате чего остается мало (или совсем не остается) транскриптов для производства белка [179]. Описаны также мутации сайтов сплайсинга в интронах, приводящие делеции целых экзонов (например, с.889+3A > T в интроне 5), и замены, равно способные вызвать как замену аминокислот, так и абберрантный сплайсинг за счет модификации донорского сайта сплайсинга (например, с.550>A в экзоне 3) [241].

Отдельного внимания заслуживают мутации в 8 экзоне, который кодирует 28 С-концевых аминокислот, характерные для НАО II типа. Так, известны мутации, приводящие к появлению укороченного белка С1-ингибитора, лишённого важной

реактивной центральной петли (Arg466–Thr467) и, соответственно, дисфункционального [241]. Другие семь мутаций в этом экзоне приводят к изменению аминокислот, для таких мутантов показано нарушение внутриклеточного транспорта, при этом дефектные белки накапливаются или деградируют в основном в эндоплазматическом ретикулуме и не секретируются [310].

При отсутствии в результате анализа образца, полученного от пациента с НАО, мутаций в гене *SERPING1*, рекомендуется исследование на известные мутации шести генов, с которыми доказана связь с развитием заболевания.

Накапливающиеся в последние годы данные свидетельствуют о том, что НАО нельзя рассматривать как моногенное заболевание, по крайней мере частично. Причина клинической изменчивости проявлений, в том числе связанной с вариантами *SERPING1*, может быть отнесена к генам-модификаторам, т. е. эффектам, причинами которых являются другие гены, изменяющим фенотипический результат нормального или мутантного варианта *SERPING1* [181]. К таким генам относятся, в том числе, *F12*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNIG1*, *MYOF*, *HS3OST6*.

Использование секвенирования по Сэнгеру, а также методов таргетной аллель-специфичной ПЦР и гибридизации позволяет выявлять в указанных генах мутации, которые описаны как связанные с развитием НАО. Однако выявление новых генов, связь заболевания с которыми возможна, такими методами мало осуществимо. В связи с вышесказанным, при отсутствии выявленных известных мутаций в таких генах пациенту может быть назначено полногеномное или полноэкзомное секвенирование.

Полногеномное секвенирование или высокопроизводительное секвенирование следующего поколения (Next-Generation Sequencing, NGS) может помочь в покрытии недостающей части нашего понимания патогенеза НАО. Это группа методов определения нуклеотидной последовательности ДНК и рибонуклеиновой кислоты (РНК) для получения формального описания ее первичной структуры. Технология методов NGS позволяет «прочитать» одновременно сразу несколько участков генома, что является главным отличием

от более ранних методов секвенирования. NGS осуществляется с помощью повторяющихся циклов удлинения цепи, индуцированного полимеразой, или многократного лигирования олигонуклеотидов. В ходе NGS могут генерироваться до сотен мегабаз и гигабаз нуклеотидных последовательностей за один рабочий цикл. При этом в настоящее время существует более десяти технологий полногеномного и полноэкзомного секвенирования. С использованием этих методов только за последние годы выявлены шесть генов, описанных выше, для мутаций которых показана связь с развитием НАО (*F12*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNK1*, *MYOF*, *HS3OST6*). Кроме того, подходы NGS позволили распознать два новых патогенных глубоких интронных варианта *SERPING1* [150], которые дополнили относительно короткий список глубоких интронных вариантов, вызывающих заболевания [309]. Список новых генов, а также патогенетически значимых мутаций в уже показавших связь с НАО генах, будет расти [186].

Несомненно, значимую роль играет интерпретация полученных результатов и выявленных мутаций. Сравнительно недавно, в соответствии с рекомендациями Международного консенсуса по использованию генетики в лечении НАО, чтобы облегчить клиническую диагностику и адаптировать ее к парадигме точной медицины и генетическим тестам на основе секвенирования следующего поколения, A. Mendoza-Alvarez et al. (2020) был разработан инструмент генетической аннотации, названный аннотацией базы данных НАО (Hereditary Angioedema Database Annotation) [210]. Однако, в указанной базе присутствуют преимущественно те мутации, что уже описаны как патогенетически значимые или связанные с развитием НАО.

Для первичного выявления новых мутаций в генах, связь которых с НАО известна, а также для генов, для которых такая связь не описана, на помощь могут прийти методы биоинформатического анализа, позволяющие оценить потенциальную патогенетическую значимость выявленных вариантов *in silico*.

Результаты собственного исследования

Материалом для нашего исследования служили образцы цельной крови, полученные от 23 пациентов с симптомами НАО без снижения уровней и функции

C1-ингибитора с отсутствием изменений в гене *SERPING1* для изучения мутаций в генах, ответственных за НАО с нормальным уровнем C1-ингибитора и их потенциальной патогенетической значимости в патогенезе НАО.

Далее описаны несколько наиболее интересных случаев, результаты которых были получены в рамках указанного анализа.

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) [3]. 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 National Center for Biotechnology Information (NCBI), составляет 0,00006.

При анализе тканевой специфичности с использованием ProteinAtlas, наибольшая выраженность экспрессии РНК MYOF и белка показана в коже, проксимальном отделе желудочно-кишечного тракта (включая пищевод, слюнные железы), органах репродуктивной системы.

- Оценка влияния точечной мутации на структуру белка

Обнаруженная мутация приводит к тому, что вместо аргинина (основная кислота) в позиции 1590 появляется гидрофильная аминокислота меньшего размера. Молекулярная масса и объем глутамина составляет 146,14 Да и 143,8 АЗ, в то время как для аргинина характерны другие значения: 174,2 Да и 173,4 АЗ [202].

Введение новой аминокислоты приводит к изменению заряда с положительного на нейтральный и изменению индекса гидропатии аминокислоты с - 4,5 до - 3,5. Остаток дикого типа образует водородную связь с тирозином в положении 1593. Разница в размерах между остатком дикого типа и мутантным остатком приводит к тому, что новый остаток не находится в нужном положении для образования той же водородной связи, что и исходный остаток дикого типа. Кроме того, остаток дикого типа образует солевой мостик

с глутаминовой кислотой (1588 позиция) и аспарагиновой кислотой (1631 позиция). По данным прогноза PremPS при замене аргинин на глутамин происходит нарушение ионных и двух полярных связей с аспарагиновой кислотой в 1631 позиции. Визуализация связей внутри белка дикого и мутантного типа представлена на Рисунке 8.

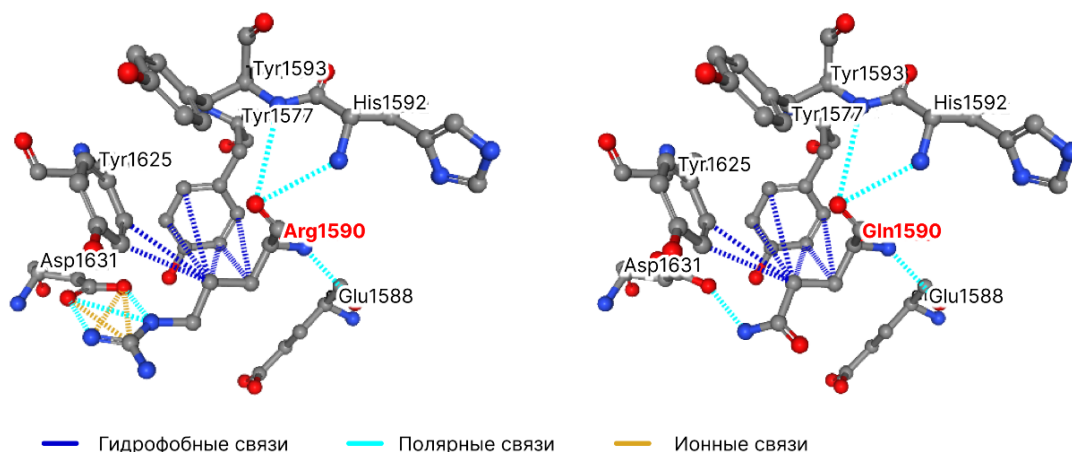


Рисунок 8 – Визуализация связей в диком (Arg1590) и мутантном (Gln1590) белке для позиции 1590 по данным PremPS

- Прогнозирование влияния точечной мутации на стабильность белка

Оценка влияния выявленной миссенс-мутации на стабильность белка показала, что при введении глутамина в 1950 позицию стабильность белка существенно снижается. Так, по данным MUpro стабильность белка может снизиться на -1,21 ккал/моль (оценки: машина опорных векторов = -1, нейросеть = -0,99), аналогичное значение по снижению стабильности белка было получено и при использовании I-Mutant Suite: DDG составило -1,21 ккал/моль с RI 8.

- Оценка патогенетической значимости точечной мутации

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. По данным веб-ресурса MutationTaster2021, анализируемая мутация может приводить к нарушению

функционирования домена C2F за счет влияния на позиции 1816 (Phosphotyrosine), 1915 (Phosphoserine), 1945 (Phosphoserine). Кроме того, возможны нарушения трансмембранного региона в позициях 2026–2046 и надмембранного региона в позициях 2047–2061.

При оценке консервативности аминокислотной позиции мутации и ее влияния на белок с использованием веб-ресурса MutationTaster2021 была показана высокая консервативность анализируемой позиции у различных видов живых организмов, а также определено, что изменения в домене C2F в диапазоне 1538–1638 аминокислотной последовательности приводит к утрате функции и/или особенности белка указанной области. В ходе анализа были получены данные о том, что выявленная мутация соответствует позиции 149 051 геномной ДНК и приводит к изменениям в сплайсинге, увеличивая донорный сайт.

Вывод: проведенное нами исследование свидетельствует, что редкие мутации в гене *MYOF* могут быть задействованы в патогенезе НАО, провоцируя отеки за счет различных каскадов биохимических реакций. По нашим данным 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 [3].

Анализ образцов, полученных от двух не родственных пациентов, **девочки 13 лет и мальчика 2 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>) [266].

- Влияние миссенс-мутации на структуру белка F12

Данные The International Immunogenetics Information System (IMGT) показали, что замена аланина на пролин приводит к увеличению молекулярной массы (с 89 до 115 Да), увеличению количества атомов (с 13 до 17 атомов), увеличению молекулярного объема (с 88,6 до 112,7 Å³), увеличению линейного размера (с 0,485 до 0,559 нм) и снижению индекса гидропатии аминокислоты (с 1,8 (гидрофобная кислота) до -1,6 (нейтральная кислота)). Эти результаты свидетельствуют о том, что местоположение миссенс-мутации создает значительный сайт взаимодействия с другими позициями или молекулами, потенциально либо ухудшая, либо улучшая функцию белка. Также следует отметить, что миссенс-мутация находится в ядре белка, в частности в домене EGF-like 2, который играет ключевую роль в активации белка F12 [170, 201, 237]. Хотя позиция 207 не сохраняется, она находится поблизости от высокосохраняемой позиции (Рисунок 9). Эта близость к такому критическому сайту заслуживает внимания, учитывая, что гидрофобные аминокислоты, расположенные в ядре белка, играют ключевую роль в поддержании его специфической конформации [307]. Следовательно, изменение индекса гидропатии на этом этапе может потенциально вызвать сдвиг в конформации белка. Опираясь на эти результаты, мы предполагаем, что стратегическое размещение этой мутации может привести к адаптивному изменению активности белка. Кроме того, результаты NOPE в совокупности классифицируют миссенс-мутацию NC_000005.9: g.176831826 C > G как патогенную, что объясняется не только ее близостью к консервативной позиции, но и пагубными изменениями, которые она вносит в белок.

- Прогнозирование влияния мутации на стабильность белка

Согласно прогнозам, термодинамическая стабильность мутантной молекулы белка снизилась в диапазоне от -1,63 до -0,54 ккал/моль (Рисунок 9). Мы предполагаем, что такие колебания стабильности могут привести к нарушению конформационной стабильности белка, его функциональной активности и специфичности во взаимодействиях с лигандами и другими биомолекулами. Таким

образом, представленная аналитическая оценка влияния мутации на стабильность белка позволяет предположить, что миссенс-мутация NC_000005.9: g.176831826 C > G может модулировать функциональные свойства белка и его конформационную стабильность.

- Прогнозирование патогенности точечных мутаций

Первоначальные выводы из SNAP2 предполагали, что мутация может быть нейтральной (Рисунок 9). 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 (Рисунок 10). Результаты показывают, что замена аланина на пролин в позиции 207 может изменить сайт сплайсинга (Рисунок 10А) и вызвать значительные модификации в последующих позициях белка. 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) (Рисунок 10А). 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 аберрантных транскриптов мРНК, изменения стабильности мРНК и генерация различных изоформ белка, некоторые из которых могут быть нефункциональными или демонстрировать измененные функции (Рисунок 10Б) [131]. 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 [110].

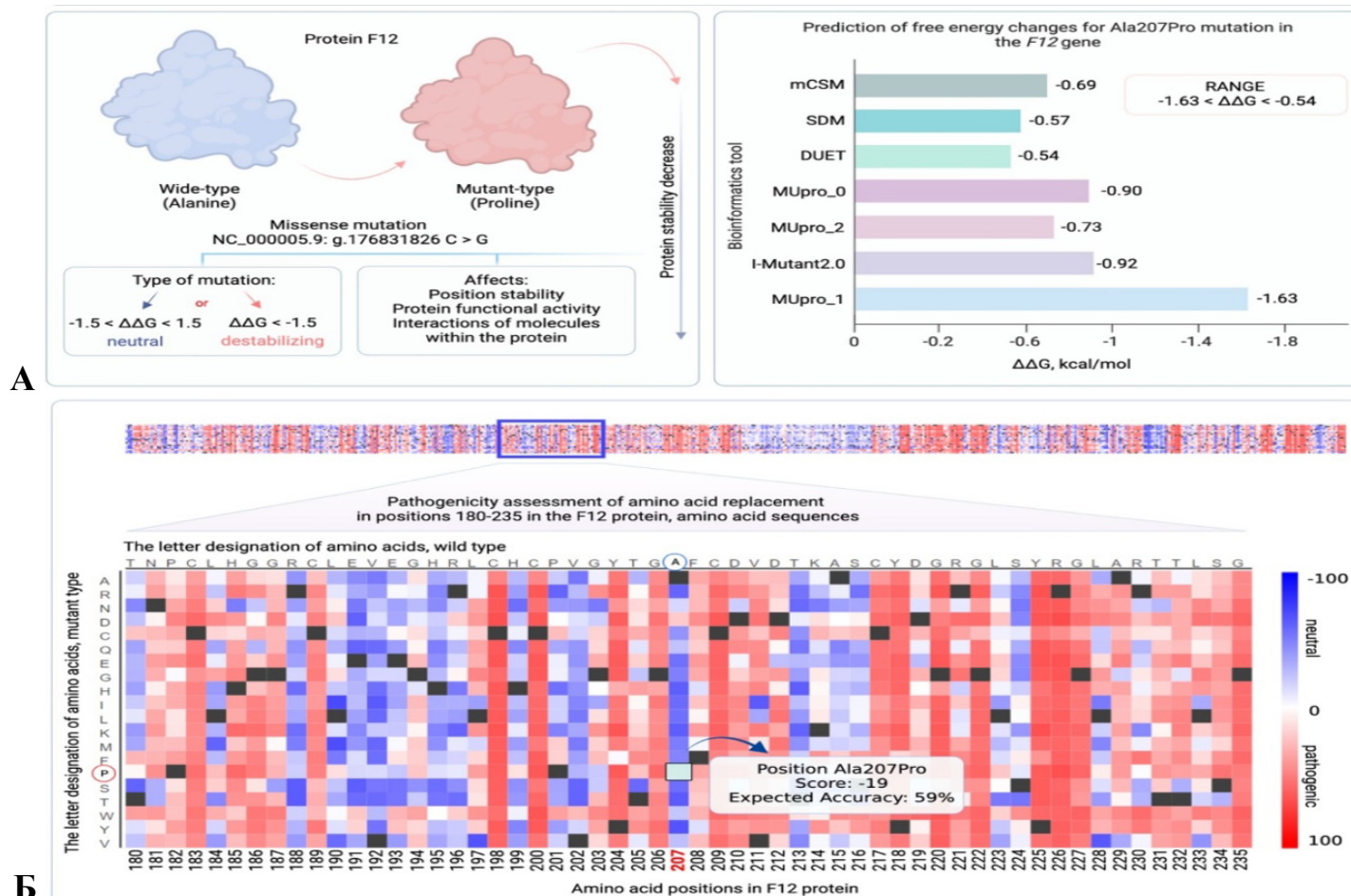


Рисунок 9 – Влияние замены Ala207Pro на стабильность гена *F12* и патогенную значимость. А – прогнозирование изменений свободной энергии при замене аминокислоты Ala207Pro в гене F12 (NC_000005.9: g.176831826 C > G) на стабильность белка, проанализированное несколькими биоинформатическими инструментами оценки стабильности белка, такими как: mCSM, SDM, DUET, MUpro_0, MUpro_2, I-Mutant2.0, MUpro_1. Б – визуализация потенциальной патогенности точечных мутаций в гене F12 на основе ресурса SNAP2. Вертикальные и горизонтальные оси отображают однобуквенные коды аминокислот. Цветовой градиент от черного к красному иллюстрирует влияние каждой замены: нейтрально (синий диапазон), без изменения аминокислоты (черный), отрицательный эффект (красный диапазон)

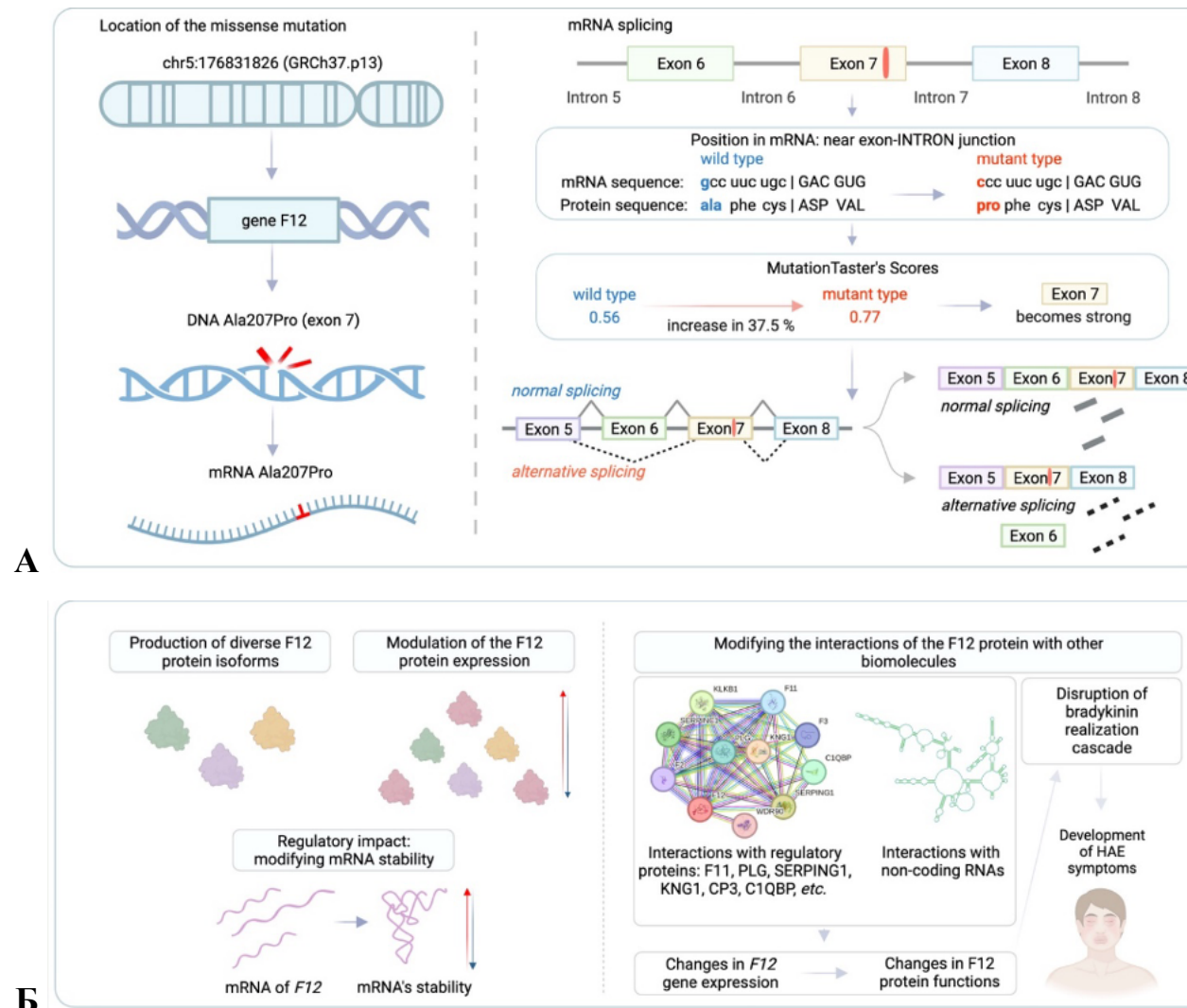


Рисунок 10 – Анализ замены Ala207Pro в гене *F12* и ее потенциальных эффектов. А – локализация миссенс-мутации и анализ ее потенциального влияния на процесс сплайсинга мРНК. Б – изучение измененных результатов сплайсинга, потенциально вызванных миссенс-мутацией

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 11А), 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.

Таким образом, эти результаты подчеркивают предположительно патогенную природу мутации и подчеркивают необходимость ее будущих углубленных клинических исследований.

- Изменение взаимодействий во вторичной структуре цепи А белка F12

Изменения во вторичной структуре белка могут привести к серьезным последствиям для его функциональности и стабильности. В частности, для белка F12 цепь А играет ключевую роль в его биологической активности. Внутри этой цепи изменения во вторичной структуре могут влиять на ее паттерны сворачивания, что приводит к потенциальным структурным и функциональным различиям. Такие отклонения могут возникать из-за таких факторов, как точечные мутации или посттрансляционные модификации. Поэтому детальное понимание этих взаимодействий в цепи А белка F12 имеет важное значение, поскольку даже незначительные отклонения могут существенно влиять на общую эффективность белка и его взаимодействие с другими молекулами.

Поэтому далее был проанализирован разрыв связей в позиции 207 белка F12, приписываемый миссенс-мутации (Рисунок 11Б). Согласно данным, полученным из инструмента PremPS, замена аланина на пролин приводит к потере одной полярной связи (с Val187). Кроме того, образуются две новые ионные связи (с Val187), сопровождаемые возникновением дополнительной силы Ван-дер-Ваальса межатомного взаимодействия (также с Val187). Такие изменения в молекулярных взаимодействиях могут потенциально изменить конформацию,

стабильность и функцию белка, подчеркивая важность понимания этой сложной молекулярной динамики и, обязательно, будущих клинических исследований этой миссенс-мутации.

Биоинформационный анализ показал глубокую взаимосвязь между уровнями эстрогена, генетическими мутациями и сложным путем брадикинина в запуске проявлений НАО. 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 этому.

Таким образом, несмотря на предоставленный глубокий анализ, точное патогенное значение этой мутации остается спорным, что подчеркивает необходимость дальнейших обширных исследований.

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 12).

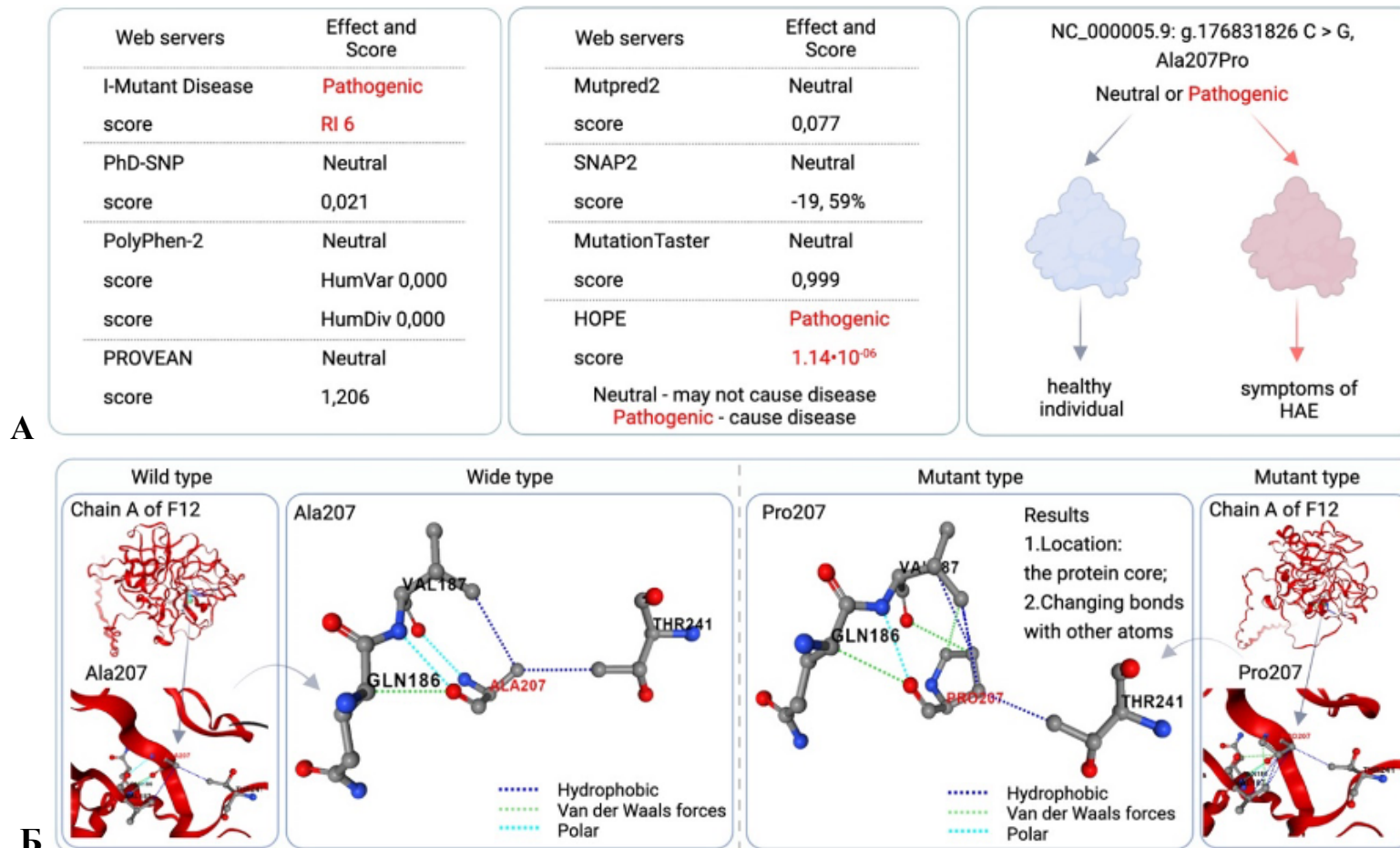


Рисунок 11 – Анализ патогенности миссенс-мутации и визуализация нековалентных взаимодействий в мутировавшей области белка F12. А – оценка патогенной значимости выявленной мутации в гене F12 с использованием множественных инструментов биоинформатического прогнозирования. Б – визуализация изменений межатомных 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)

Таблица 12 – Выявленные миссенс-мутации в гене *HS3ST6* у пациентов с симптомами НАО

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

- Оценка влияния точечных мутаций на структуру белка

Влияние точечной мутации на структуру белка связано, прежде всего, с особенностями заменяемых и заменяющих аминокислот, то есть, молекулярной массой, гидропатией и другими параметрами (Таблица 13).

Таблица 13 – Характеристики аминокислот по данным IMGT Aide-mémoire

Аминокислота	Мол. масса (Да)	Кол-во атомов	Объем (А ³)	Индекс гидропатии	Атомы-доноры	Акцепторы водорода
Аланин	89	13	88,6	1,8 (гидрофобная)	нет	нет
Пролин	115	17	112,7	-1,6 (нейтральная)	нет	нет
Валин	117	19	140,0	4,2 (гидрофобная)	нет	нет
Триптофан	119	17	116,1	-0,7 (нейтральная)	+	+
Лейцин	131	22	166,7	3,8 (гидрофобная)	нет	нет

С помощью веб-ресурсов NOPE 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. 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 высококонсервативном 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 14).

Таблица 14 – Прогноз стабильности белка при выявленных миссенс-мутациях с использованием веб-ресурсов MUpro и I-Mutant Suite

Ресурс	Показатели	Миссенс-мутации			
		NC_000016.9:g.1962132G>A (p.A163V)	NC_000016.9:g.1961674G>C (p.L316V)	NC_000016.9:g.1962046C>T (p.A192T)	NC_000016.9:g.1962024G>A (p.P199L)
MUpro	$\Delta\Delta G$	-0,28	-0,91	-1,29	-1,10
I-Mutant Suite	DDG	-0,03	-1,48	-0,62	-1,27
	RI	7	6	6	8

- 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. Данные анализа патогенетической значимости мутаций с использованием четырех веб-ресурсов представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Прогноз патогенетической значимости миссенс-мутаций по данным веб-ресурсов I-Mutant Disease, PolyPhen-2, MutationTaster2021

Веб-ресурс	Показатели	Миссенс-мутации			
		NC_000016.9:g.1962132G>A (p.A163V)	NC_000016.9:g.1961674G>C (p.L316V)	NC_000016.9:g.1962046C>T (p.A192T)	NC_000016.9:g.1962024G>A (p.P199L)
I-Mutant Disease	Статус	Патогенетически значимая	Нейтральная	Нейтральная	Патогенетически значимая
	RI	0	7	1	2
PolyPhen-2	Статус	Нейтральная	Нейтральная	Нейтральная	Патогенетически значимая
	HumVar	0,286	0,000	0,017	0,378
	HumDiv	0,438	0,000	0,085	0,920
Mutation Taster2021	Статус	Нейтральная	Нейтральная	Нейтральная	Патогенетически значимая
	оценка	64	32	58	98
PROVEAN	Статус	Патогенетически значимая	Нейтральная	Нейтральная	Патогенетически значимая
	оценка	-3,543	2.405	3,674	-9,618

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 Рисунке 12.

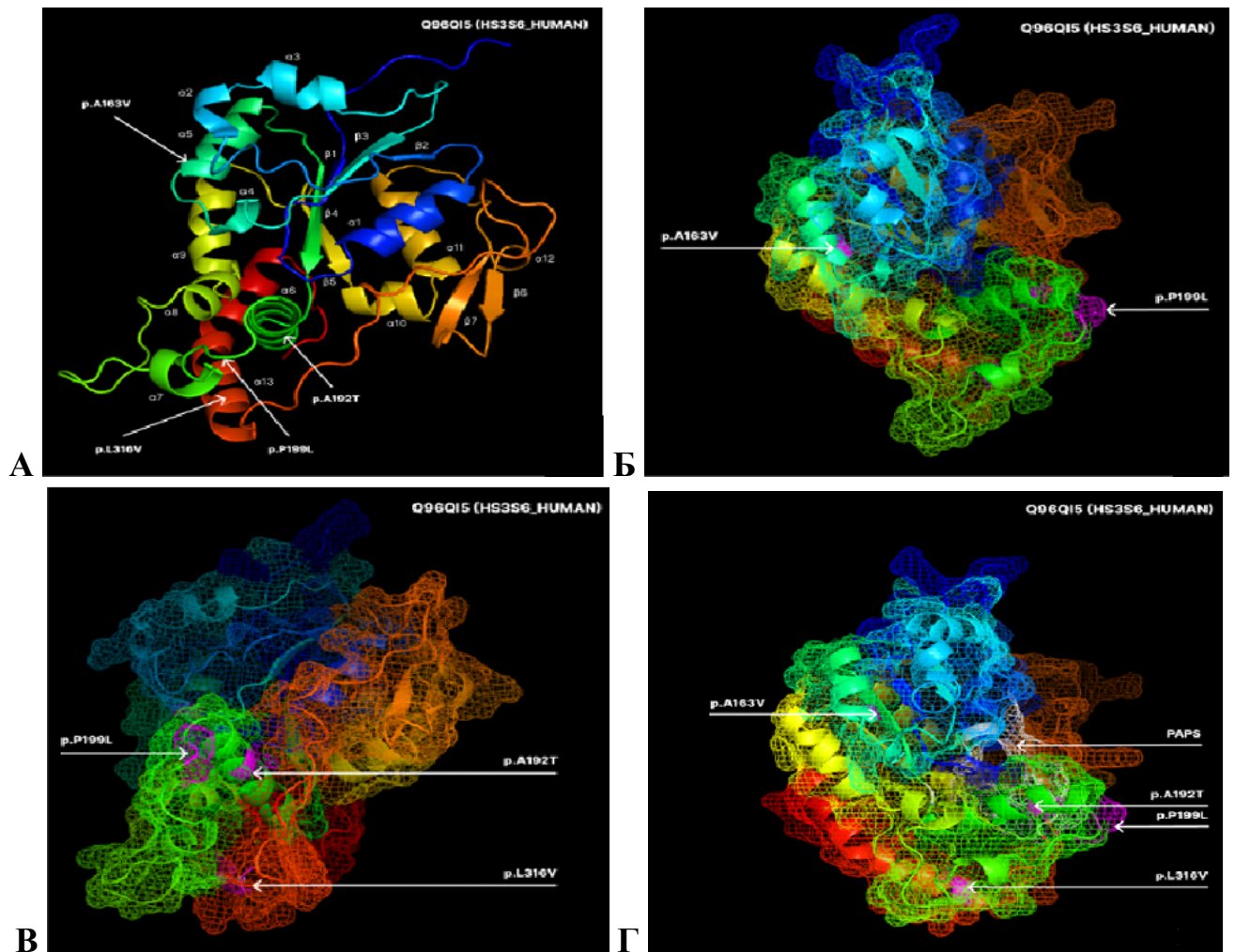


Рисунок 12 – А – третичная структура белка Q96QI5 (HS3S6_HUMAN), указаны точки локализации выявленных мутаций. Б – локализация потенциально патогенетически значимых миссенс-мутаций p.A163V и p.P199L. В – локализация условно нейтральных миссенс-мутаций p.A192T и p.L316V. Г – локализация выявленных мутаций 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 (Рисунок 13).

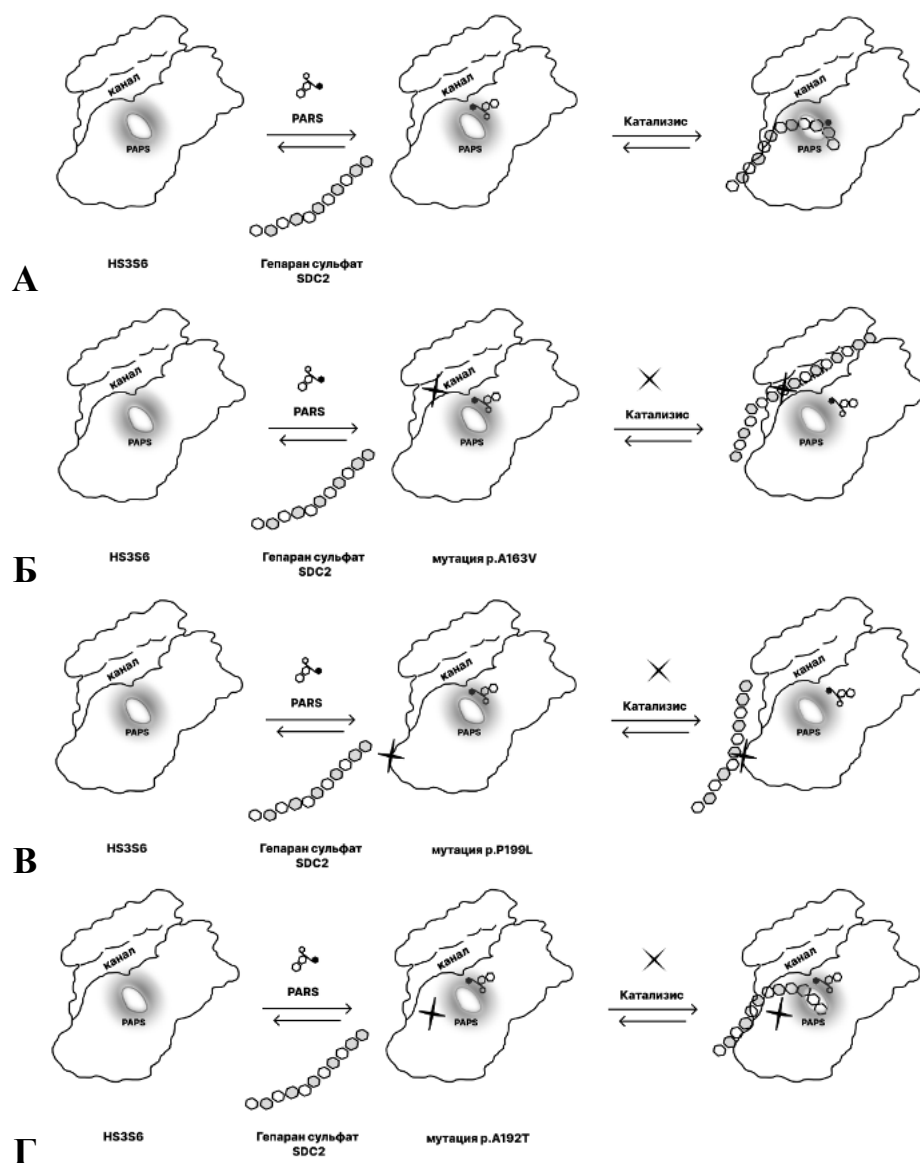


Рисунок 13 – Предположительные схемы О-сульфирования гепарансульфата в белке HS3ST6. А – этап О-сульфирования гепарансульфата посредством белка без мутаций. Б – этап О-сульфирования гепарансульфата при наличии мутации p.A163V. В – этап О-сульфирования гепарансульфата при наличии мутации p.P199L. Г – этап О-сульфирования гепарансульфата при наличии мутации p.A192T

Таким образом, мы считаем, что мутация 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 13Б). 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 13В). 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 13Г). 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 [72].

Вывод: учитывая, что методы *in silico* открывают новые возможности оценки патогенетической значимости мутаций, применение биоинформатического анализа может способствовать детальному исследованию НАО. 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 [3].

3.6. Клинический пример 1

Девочка А., 14 лет.

Жалобы на рецидивирующие спонтанные отеки неясной этиологии.

Анамнез жизни: наследственность отягощена – у бабушки по линии отца дважды отек Квинке (отек в области гортани, но не фатальный; он разрешился в течение 2 суток, со слов мамы), у других родственников никаких отеков не отмечалось. У мамы с 14 до 16 лет несколько госпитализаций с направляющим диагнозом «Острый живот». Боли купировались самостоятельно, оперативных вмешательств не было.

Ребенок от 1-й беременности, протекавшей физиологически, роды в срок естественные, масса 4050 гр., длина 52 см. Находилась на грудном вскармливании до 1 года. С рождения у ребенка отмечалась непереносимость лактозы. Наблюдается эндокринологом с диагнозом «Ожирение 1 ст.», оториноларингологом – с диагнозом «Хронический гайморит».

Профилактические прививки проведены по национальному календарю, без патологических реакций.

Анамнез болезни: с 4 лет ребенок периодически госпитализировался в хирургическое отделение с болевым абдоминальным синдромом. Выписывалась с диагнозами: мезаденит, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, криптогенный перитонит. На ультразвуковом исследовании и при лапароскопии обнаружена свободная жидкость в брюшной полости.

С 8-летнего возраста и по настоящее время у девочки периодически возникает спонтанный отек большого пальца кисти, в последние годы иногда отекает вся кисть. Кратность возникновения отека 1–2 раза в месяц, чаще в холодное время года. Отек нарастает постепенно, кожа не изменена, теплая на ощупь; девочка жалуется на чувство распирания, иногда бывают легкий зуд и покалывание. Триггерами ангиоотеков являются стресс, переутомление или психоэмоциональное напряжение, сильный мороз. Регресс ангиотека возникает самостоятельно в течение нескольких часов и до 1,5 суток. Терапия

антигистаминными препаратами в стандартной и удвоенной дозе, парентеральное введение ГКС – без эффекта.

Осмотр и обследования: при осмотре в момент атаки отмечается отек правой кисти. Отек бледный, плотный, холодный, безболезненный при пальпации, без выраженной гиперемии и зуда. При надавливании на область отека не остается ямки. По остальным системам и органам – без патологии.

Проведено обследование: количественное определение ингибитора C1 эстеразы методом иммунотурбидиметрии – 11,5 мг/дл (норма 23–41 мг/дл) и в динамике: C1-ингибитор эстеразы (количественный) – 0,267 г/л (норма 0,2–0,43 г/л). Определена активность C1-ингибитора методом иммунотурбидиметрии – 133,34 % (границы нормы 70–130%) и в динамике – 96% (границы нормы 70–130%). Определен уровень C4 компонента комплемента – 0,32 г/л (норма 0,09–0,36 г/л), в динамике – 0,36 г/л (норма 0,09–0,36 г/л). Осуществлен поиск мутаций в гене *SERPINGI*: в результате прямого секвенирования по Сэнгеру всех экзонов (1–8) и области экзон-интронных соединений гена *SERPINGI* патогенные или вероятно патогенные мутации не обнаружены. Характерные особенности анамнеза заболевания, клинических проявлений, полученных результатов лабораторных обследований послужили основанием для продолжения диагностического поиска – проведено полноэкзомное секвенирование. В результате исследования была выявлена ранее не описанная миссенс-мутация NC_000010.10:g.95093020C>T в экзоне 42 гена *MYOF* (миоферлина) (изоформа A). Пациентка является носителем мутации в гетерозиготном состоянии, частота встречаемости мутации в популяции, согласно базам данных NCBI, составляет 0,00006.

Выставлен диагноз: «Наследственный ангионевротический отек с нормальным уровнем C1-ингибитора. Мутация в гене миоферлина».

Лечение и результаты: в настоящее время ребенок еще не внесен в регистр (мутация описана впервые, поэтому внесение занимает значительно большее время). До внесения в регистр рекомендовано: при возникновении АО в области гортани (при признаках отека в области гортани, языка) экстренная госпитализация в ближайший стационар в отделение оториноларингологии или реанимационное

отделение с целью создания условий для проведения реанимационных мероприятий.

3.7. Клинический пример 2

Девочка В., 10 лет (на момент обращения).

Жалобы на отек губ, периодически усиливающийся, проявления хейлита, рецидивирующий стоматит.

Анамнез жизни: от беременности, протекавшей без особенностей, роды срочные, на 38 неделе. Вес при рождении 2350 г, длина тела 44 см. На грудном вскармливании до 1,5 лет. Раннее психомоторное развитие по возрасту. Перенесенные заболевания: на первом году жизни дисплазия тазобедренных суставов. В 7 лет перенесла пневмонию. Из детских инфекций перенесла ветряную оспу в возрасте 3-х лет. Профилактические прививки проведены по национальному календарю, без патологических реакций.

Анамнез болезни: в феврале 2017 г. впервые клиника герпетической инфекции в виде везикул на лице и крыльях носа. Далее в апреле 2017 г. впервые появились АО слизистой щек, резистентные к антигистаминной терапии. Затем отек нижней, затем верхней губы, явления хейлита. С осени 2017 г. у девочки появились заеды в углах рта, затем припухлость щек, периодически отеки губ. В апреле 2018 г. обследована, выявлены антитела (АТ) к HHV6 типа, АТ к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна-Барр, титр антистрептолизин-О – 303, получала изопринозин, иммунофан. В июне 2018 г. отмечался выраженный отек нижней губы, в/м декасаметазон со слабовыраженной положительной динамикой. В мае 2019 г. консультирована на кафедре кожных и венерических болезней, поставлен диагноз: синдром Россолима-Мелькенмона-Розенталя. С конца июня до конца октября 2019 г. получала преднизолон 25 мг/сут с постепенной отменой со слабовыраженной положительной динамикой. В августе 2019 г. в клинике Шарите проведена биопсия губы – заключение: гранулематозный хейлит. В сентябре 2019 г. вновь получала изопринозин. С конца декабря 2019 г.

выраженный отек губ, стоматит. Далее и по настоящее время периодически отек губ, интактный к стандартной терапии (антигистаминные, ГКС).

Наследственность: у мамы холодовая аллергия, у тети – отек Квинке, бабушка – дерматит. По линии отца – поллиноз, язвенная болезнь, бабушка – поллиноз.

Осмотр и обследования. Объективно: слизистая полости рта отечная, на задней поверхности щек афты, покрытые фибрином, губы отечны, хейлит, язык обложен белым налетом, с отпечатками зубов. Живот болезненный при глубокой пальпации в эпигастрии, в зоне Шоффара, в точке Кача.

Диагноз предварительный: болезнь Крона, вероятная. Хронический гранулематозный хейлит. Эзофагит. Реактивные изменения поджелудочной железы. НАО?

Обследована: общий IgE 61 (норма). Специфические IgE 2019 – сенсibilизация к клещам д. п., кошке, молоку. Уровень C4 компонента комплемента от 14.02.2020 – 0,28 г/л (норма 0,16–0,37 г/л). C1-ингибитор количественный 0,395 г/л (норма 0,21–0,43 г/л) и функциональный 100% (норма 70–130%) от 04.09.2018 – в норме, риноцитограмма: эозинофилы – 88%. Отмечена связь отеков с употреблением в пищу косточковых, гистаминлибераторов. Специфические IgE от 06.03.2020 к бытовым, пищевым, эпидермальным, пыльцевым, грибковым аллергенам – отрицательные.

Колоноскопия с биопсией от 05.03.2020 – структурных и воспалительных изменений в биоптатах толстой кишки не выявлено.

Генетическое обследование девочки: 07.09.2019 результаты обследования: проведен генетический анализ образца крови методом полноэкзомного секвенирования. Мутации в генах *C1NH*, *F12*, *ANGPT1*, *PLG*, *KNGL*, ассоциированные с НАО, не выявлены.

Мутация (нуклеотиды) в 7 экзоне гена *F12* в гомозиготном состоянии NC_000005.9: g.176831826 C > G (rs17876030); мутация (аминокислоты) Ala207Pro.

Мама Н. (от 07.09.2019). Результаты обследования: проведен генетический анализ образца крови методом полноэкзомного секвенирования. Мутации в генах *C1NH*, *F12*, *ANGPT1*, *PLG*, *KNGL*, ассоциированные с НАО, не выявлены. Выявленные значимые мутации: мутация (нуклеотиды) в 7 экзоне гена *F12* в гетерозиготном состоянии NC_000005.9: g.176831826 C > G (rs17876030); мутация (аминокислоты) Ala207Pro.

Папа А. (от 07.09.2019). Результаты обследования: проведен генетический анализ образца крови методом полноэкзомного секвенирования. Мутации в генах *C1NH*, *F12*, *ANGPT1*, *PLG*, *KNGL*, ассоциированные с НАО, не выявлены. Выявленные значимые мутации: мутация (нуклеотиды) в 7 экзоне гена *F12* в гомозиготном состоянии NC_000005.9: g.176831826 C > G (rs17876030); мутация (аминокислоты) Ala207Pro. Консолидированное представление патогенности мутации, полученное с помощью различных платформ, таких как PhD-SNP, PolyPhen-2, PROVEAN, Mutpred2, SNAP2, MutationTaster и I-Mutant Disease, отображает спектр: в то время как некоторые инструменты указывают на ее доброкачественную природу, другие, такие как I-Mutant Disease (IR 6) и HOPE (оценка $1,14 \cdot 10^{-6}$), указывают на ее потенциальную патогенность.

Учитывая клинические проявления, характерные для НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора и данные генетического анализа, ребенку выставлен выставлен диагноз: Наследственный ангионевротический отек с нормальным уровнем С1-ингибитора. Мутация в гене *F12*.

Лечение и результаты: в настоящее время ребенок еще не внесен в регистр (мутация описана впервые, поэтому внесение занимает значительно большее время). До внесения в регистр рекомендовано: при возникновении АО в области гортани (при признаках отека в области гортани, языка) экстренная госпитализация в ближайший стационар в отделение оториноларингологии или реанимационное отделение с целью создания условий для проведения реанимационных мероприятий.

Вывод: нетрадиционные прогнозы различных платформ, используемых для анализа патогенности генетических мутаций, указывают на сложность

интерпретации результатов и подчеркивают необходимость многогранного подхода для истинного понимания их последствий. Таким образом, эти результаты указывают на предположительно патогенную природу мутации и подчеркивают необходимость ее будущих углубленных клинических исследований.

ГЛАВА 4. ДИАГНОСТИКА И ВЕДЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОВРЕМЕННЫХ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Для анализа возможных причин выявленных на I этапе низких цифр по заболеваемости (по обращаемости) по аллергическим заболеваниям из учетной формы ФСН № 12 и для решения поставленных задач 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 ЕМИАС (на примере г. Москвы) с данными из ФСН № 12.

4.1. Аллергические болезни у детей (на примере г. Москвы).

Особенности статистического учета

Традиционным источником информации для изучения заболеваемости в России является ФСН № 12 («Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации»), в которой фиксируются все случаи заболеваний, выявленные как при обращении за медицинской помощью, так и в ходе профилактических осмотров и диспансеризации у всего населения, прикрепленного к конкретной медицинской организации. ФСН № 12 используется, в том числе, и для формирования сведений для ЕГИСЗ, действующей с 2011 г. и по настоящее время, и ежегодных статистических материалов, представляемых органами государственной власти субъекта Российской Федерации в сфере охраны здоровья Министерству здравоохранения Российской Федерации и территориальному органу Росстата в субъекте Российской Федерации.

В то же время, национальным проектом «Здравоохранение» цифровизация определена как одна из основных задач [75]. В Москве создан и внедрен во все

городские АПЦ, городские больницы, станции скорой медицинской помощи и ряд других городских медицинских организаций централизованный программный продукт — ЕМИАС [165].

Для медицинских работников ЕМИАС — необходимый инструмент ежедневной клинической практики, для исследователей — перспективный ресурс, база демографических, анамнестических, лабораторных данных. Однако лишь в небольшом количестве публикаций, размещенных в базе Российского индекса научного цитирования, указано на использование возможностей ЕМИАС для извлечения дополнительных сведений и их анализа [26, 46, 58, 86, 90]. Единичные публикации содержат результаты анализа причин смертности, продолжительности жизни при отдельных нозологиях [66, 84]. Отдельные исследования описывают роль ЕМИАС в анализе организационного процесса — параметров качества оказания медицинской помощи [77]; нами было найдено две публикации, посвященные анализу эпидемиологических данных взрослых пациентов с использованием сведений из ЕМИАС — распространенности ХК [94] и тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения [52].

До настоящего времени возможности ЕМИАС как источника эпидемиологической информации об АЗ у детей не изучали, не исследовали особенности системы в аспекте организации процесса статистического учета, не проводили сравнительный анализ с данными ФСН № 12.

Таким образом, определение потенциала использования ЕМИАС в качестве как оптимальной системы статистического учета эпидемиологических сведений, так и инструмента оценки/мониторинга аллергических болезней у детей стало основанием для проведения последующих этапов нашей работы.

4.2. Анализ особенностей статистических учетных форм

На III этапе нашего исследования для оценки особенностей учетной формы ФСН № 12, которая используется, в том числе, и для формирования сведений для ЕГИСЗ, были изучены данные по АЗ нескольких АПЦ г. Москва. В этой форме фиксируются все случаи заболеваний, выявленные как при обращении за медицинской помощью, так и в ходе профилактических осмотров и диспансеризации у всего населения, прикрепленного к конкретной медицинской организации.

Нами использовались агрегированные данные статистической (годовой) отчетности ФСН № 12 с приложениями за трехлетний период (январь 2020 — декабрь 2022 гг.) 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).

Все сведения о пациентах анализировали в деперсонализированном виде.

Целевые показатели были установлены на основании данных, полученных из перечисленных источников.

Критерии включения (для отчетной формы ФСН № 12): данные ФСН № 12 (двух тех же АПЦ одного округа), включающие сведения обо всех детях в возрасте от 0 до 18 лет с установленным диагнозом АЗ (с учетом особенностей формы в отношении фиксации статистических сведений об установленных аллергических болезнях):

- «J30.1–J30.4 Аллергический ринит» (учитывались суммарно);
- «J45 Бронхиальная астма», в том числе «J45.0 Бронхиальная астма с преобладанием аллергического компонента» (учитывались суммарно);
- «J46 Астматический статус»;
- «L20–L20.9 Атопический дерматит» (учитывались суммарно);

- «L27.2 Дерматит, вызванный съеденной пищей» и «T78.1 Другие проявления патологической реакции на пищу» — учитывались суммарно как «пищевая аллергия»;
- «L50.0–L50.9 Крапивница» (учитывалось суммарно);
- «T78.3 Ангioneвротический отек».

Критерии не включения: данные ФСН № 12 (двух тех же АПЦ одного округа), включающие сведения о детях в возрасте от 0 до 18 лет без установленного диагноза АЗ.

Принципы расчета размера выборки. Предварительный расчет необходимого размера выборки не проводили.

Этическая экспертиза. Дизайн исследования не требовал одобрения этическим комитетом, так как не предполагал непосредственного участия исследуемых, их наблюдения и каких-либо вмешательств. В исследовании использовали только агрегированные деперсонализированные сведения о детях, прикрепленных к участвовавшим в исследовании нескольким АПЦ г. Москвы.

Формирование выборки исследования. На данном этапе исследования были использованы те же сведения из ФСН № 12, что и на предыдущих этапах.

Характеристика всей выборки III этапа исследования. За указанный период, по данным ФСН № 12, к двум АПЦ, которые анализировались на I этапе, был прикреплен 60 851 ребенок. Данные использовали для анализа сведений о заболеваемости детей аллергическими болезнями.

Основной результат исследования. По данным ФСН № 12, среди 60 851 ребенка, прикрепленного к двум АПЦ, количество детей с верифицированным диагнозом БА составило 619 (Таблица 16).

Заболеваемость детей аллергическими болезнями в зависимости от возраста по ФСН № 12 (от общего числа детей данного возраста) составила (Таблица 17): БА 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%; АтД 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%;

АО 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%.

Таблица 16 – Распределение детей с БА 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%)	11 249 (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%)	

Таблица 17 – Заболеваемость детей аллергическими болезнями в зависимости от возраста по ФСН № 12 (от общего числа детей данного возраста)

		Возраст, лет					p-value
		Все дети	0–4	5–9	10–14	15–18	
n		60 851	11 564	21 095	16 943	11 249	
Пол, n (%)	девочки	32446 (53,3%)	6705 (58,0%)	10922 (51,8%)	8594 (50,7%)	6225 (55%3)	<0,001
	мальчики	28405 (46,7%)	4859 (42,0%)	10173 (48,2%)	8349 (49,3%)	5024 (44,7%)	
Диагноз, n (%)	АР	1001 (1,6%)	6 (0,1%)	365 (1,7%)	409 (2,4%)	221 (2,0%)	<0,001
	АО	4 (0,0)	1 (0,0)	1 (0,0)	1 (0,0)	1 (0,0)	
	АтД	142 (0,2%)	32 (0,3%)	54 (0,3%)	28 (0,2%)	28 (0,2%)	

Продолжение Таблицы 17

		Возраст, лет					p-value
		Все дети	0–4	5–9	10–14	15–18	
n		60 851	11 564	21 095	16 943	11 249	
Диагноз, n (%)	БА	619 (1,0%)	43 (0,4%)	217 (1,0%)	271 (1,6%)	88 (0,8%)	<0,001
	Здоров	58489 (96,1%)	11333 (98,0%)	20229 (95,9%)	16070 (94,8%)	10857 (96,5%)	
	Крапивница	363 (0,6%)	81 (0,7%)	127 (0,6%)	122 (0,7%)	33 (0,3%)	
	Пищевая аллергия	233 (0,4%)	68 (0,6%)	102 (0,5%)	42 (0,2%)	21 (0,2%)	
Наличие аллергической патологии, n (%)	наличие	2362 (3,9%)	231 (2,0%)	866 (4,1%)	873 (5,2%)	392 (3,5%)	<0,001
	отсутствие	58489 (96,1%)	11333 (98,0%)	20229 (95,9%)	16070 (94,8%)	10857 (96,5%)	
АО, n (%)	наличие	4 (0,0)	1 (0,0)	1 (0,0)	1 (0,0)	1 (0,0)	0,962
	отсутствие	60847 (100%)	11563 (100%)	21094 (100%)	16942 (100%)	11248 (100%)	
АтД, n (%)	наличие	142 (0,2%)	32 (0,3%)	54 (0,3%)	28 (0,2%)	28 (0,2%)	0,180
	отсутствие	60709 (99,8%)	11532 (99,7%)	21041 (99,7%)	16915 (99,8%)	11221 (99,8%)	
БА, n (%)	наличие	619 (1,0%)	43 (0,4%)	217 (1,0%)	271 (1,6%)	88 (0,8%)	<0,001
	отсутствие	60232 (99,0%)	11521 (99,6%)	20878 (99,0%)	16672 (98,4%)	11161 (99,2%)	
Крапивница, n (%)	наличие	363 (0,6%)	81 (0,7%)	127 (0,6%)	122 (0,7%)	33 (0,3%)	<0,001
	отсутствие	60488 (99,4%)	11483 (99,3%)	20968 (99,4%)	16821 (99,3%)	11216 (99,7%)	
Пищевая аллергия, n (%)	наличие	233 (0,4%)	68 (0,6%)	102 (0,5%)	42 (0,2%)	21 (0,2%)	<0,001
	отсутствие	60618 (99,6%)	11496 (99,4%)	20993 (99,5%)	16901 (99,8%)	11228 (99,8%)	

Кроме того, нами проанализировано и распределение аллергических болезней по возрастам из ФСН № 12 от общего числа выставленных диагнозов (Рисунок 14).

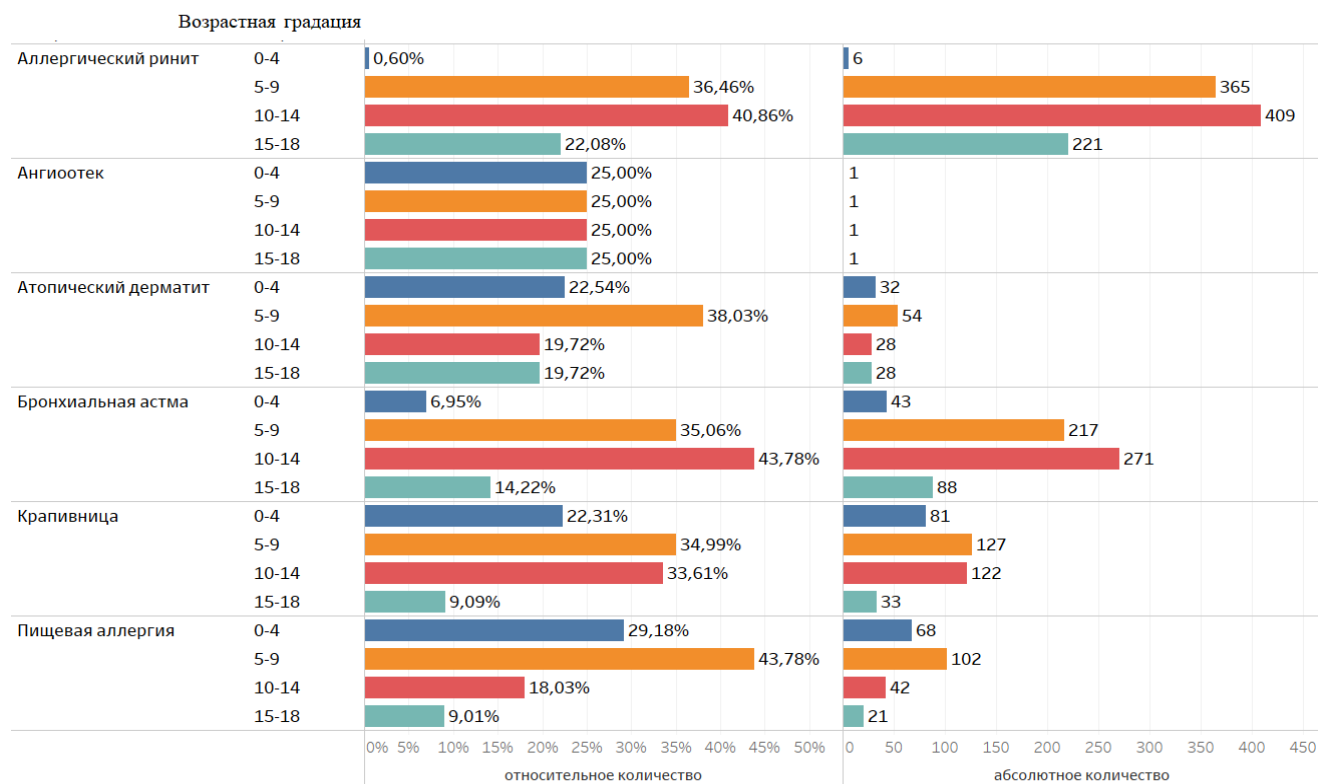


Рисунок 14 – Распределение аллергических болезней по возрастам из ФСН № 12 нескольких АПЦ г. Москвы (от общего числа выставленных диагнозов)

4.3. Анализ возможностей использования функционала медицинской информационной системы для оценки / мониторинга заболеваемости аллергических заболеваний

На III этапе исследования были изучены возможности использования функционала МИС на примере ЕМИАС для оценки / мониторинга заболеваемости аллергических заболеваний, в том числе и БА, у детей на примере нескольких АПЦ г. Москвы.

Методы. Проведено ретроспективное одномоментное исследование электронной медицинской документации пациентов детского возраста по данным ЕМИАС.

Источник информации. Использованы данные о детском населении, прикрепленном к двум АПЦ одного административного округа г. Москвы: извлекали и анализировали сведения о пациентах из реестров наблюдения

аллерголога-иммунолога и педиатра ЕМИАС в двух АПЦ за 2021 и 2022 гг. со следующими нозологиями: аллергический ринит/поллиноз (J30.1–J30.4); астма, астматический статус (J45, J46); атопический дерматит (L20); крапивница (L50.0–L50.9); ангиоотек (T78.4); (табл.1, 2 ФСН № 12).

Все сведения о пациентах анализировали в деперсонализированном виде.

Целевые показатели были установлены на основании данных, полученных из перечисленных источников.

Критерии включения (для реестров наблюдения ЕМИАС — аллергические болезни, включенные в них). Данные о пациентах в возрасте от 0 до 18 лет, включенных в реестры наблюдения педиатра и/или аллерголога-иммунолога в АПЦ, участвующих в исследовании, с подтвержденным аллергическим заболеванием (диагнозы — согласно реестрам ЕМИАС):

- «J30.1–J30.4 Аллергический ринит» (сведения учитывали суммарно);
- «J45 (J45.0–J45.9) Бронхиальная астма» (сведения учитывали суммарно);
- «J46 Астматический статус»;
- «L20–L20.9 Атопический дерматит» (учитывали суммарно);
- «L50.0–L50.9 Крапивница» (учитывали суммарно);
- «T78.3 Ангионевротический отек».

Критерии невключения: данные о пациентах в возрасте от 0 до 18 лет, не включенных в реестры наблюдения ЕМИАС педиатра и/или аллерголога-иммунолога в АПЦ, участвующих в исследовании, и без подтвержденного аллергического заболевания.

Принципы расчета размера выборки. Предварительный расчет необходимого размера выборки не проводили.

Этическая экспертиза. Дизайн исследования не требовал одобрения этическим комитетом, так как не предполагал непосредственного участия исследуемых, их наблюдения и каких-либо вмешательств. В исследовании использовали только агрегированные деперсонализированные сведения о детях, прикрепленных к участвовавшим в исследовании нескольким АПЦ г. Москвы.

Формирование выборки исследования. Для достижения поставленной на данном этапе исследования цели и для дальнейшего сравнительного исследования нами был проведен анализ данных ЕМИАС двух АПЦ одного округа г. Москвы — электронной медицинской документации пациентов детского возраста, прикрепленных к данным центрам. Была изучена электронная медицинская документация пациентов детского возраста, включенных в реестры наблюдения аллергологов и педиатров двух участвующих в исследовании центров.

Характеристика всей выборки III этапа исследования. Данные системы ЕМИАС двух АПЦ включали сведения о 60 851 ребенке (прикрепленном к указанным АПЦ); подробно была изучена электронная медицинская документация пациентов с АЗ, включенных в реестры наблюдения аллерголога и педиатра (1888 пациентов).

Основной результат исследования. По данным ЕМИАС двух АПЦ в реестр наблюдения аллерголога-иммунолога было включено 1444 ребенка с различными аллергическими болезнями (Таблица 18).

Таблица 18 – Данные реестра ЕМИАС (группа наблюдения пациентов с АЗ) 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%)	
БА, n (%)	наличие	91 (6,3%)	54 (6,8%)	37 (5,7%)	0,494
	отсутствие	1351 (93,7%)	744 (93,2%)	607 (94,3%)	
АР, n (%)	наличие	1059 (73,4%)	699 (87,6%)	360 (55,9%)	< 0,001
	отсутствие	383 (26,6%)	99 (12,4%)	284 (44,1%)	
АтД, n (%)	наличие	345 (23,9%)	82 (10,3%)	263 (40,8%)	< 0,001
	отсутствие	1097 (76,1%)	716 (89,7%)	381 (59,2%)	

Продолжение Таблицы 18

Данные по группе наблюдения у аллерголога		Все дети	АПЦ 1	АПЦ 2	p-value
АО, n (%)	наличие	16 (1,1%)	11 (1,4%)	5 (0,8%)	0,405
	отсутствие	1426 (98,9%)	787 (98,6%)	639 (99,2%)	
Возрастная группа, n (%)	0–4 лет	185 (12,8%)	82 (10,3%)	103 (16,0%)	0,007
	5–9 лет	606 (42,0%)	357 (44,7%)	249 (38,7%)	
	10–14 лет	469 (32,5%)	259 (32,5%)	210 (32,6%)	
	15–18 лет	182 (12,6%)	100 (12,5%)	82 (12,7%)	

При этом в реестр ЕМИАС профильного специалиста аллерголога-иммунолога не включена такая нозология, как БА; отсутствуют диагнозы, соответствующие пищевой аллергии.

Пациенты с диагнозом БА попадают в реестр врача аллерголога-иммунолога, только если указанный диагноз — сопутствующий.

Количество детей с БА, наблюдаемых педиатром (по данным реестра этого специалиста в ЕМИАС), составило 537 (Таблица 19).

Таблица 19 – Данные реестра ЕМИАС (группа наблюдения пациентов с БА) 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%)	
БА, n (%)		537 (100,0%)	293 (100,0%)	244 (100,0%)	1,000
Возрастная группа, n (%)	0–4 лет	7 (1,3%)	5 (1,7%)	2 (0,8%)	0,051
	5–9 лет	122 (22,7%)	79 (27,0%)	43 (17,6%)	
	10–14 лет	259 (48,2%)	133 (45,4%)	126 (51,6%)	
	15–18 лет	149 (27,7%)	76 (25,9%)	73 (29,9%)	

Вывод по III этапу: полученные нами данные заболеваемости АЗ по обращаемости соответствуют официальным данным по г Москва за те же годы, но значимо ниже как официальных зарубежных данных, так и результатов, которые были показаны в зарубежных и отечественных исследованиях.

4.4. Сравнительный анализ заболеваемости аллергическими болезнями по данным статистической учетной формы и сведениям медицинской информационной системы

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

Источник информации. Извлекали и анализировали сведения о пациентах из реестров наблюдения аллерголога-иммунолога и педиатра ЕМИАС в двух АПЦ за 2021 и 2022 гг. со следующими нозологиями: аллергический ринит/поллиноз (J30.1–J30.4); астма, астматический статус (J45, J46); атопический дерматит (L20); крапивница (L50.0–L50.9); ангиоотек (T78.4). Для сравнительного анализа использовали данные ФСН № 12 тех же двух АПЦ с приложениями за трехлетний период (январь 2020 — декабрь 2022 г.) — заболеваемость по обращаемости, отчетная форма по классу отдельных нозологий, относящихся к аллергическим болезням (таблицы 3 и 4 из ФСН № 12): 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).

Все сведения о пациентах анализировали в деперсонализированном виде.

Целевые показатели были установлены на основании данных, полученных из перечисленных источников.

Принципы расчета размера выборки. Предварительный расчет необходимого размера выборки не проводили.

Этическая экспертиза. Дизайн исследования не требовал одобрения этическим комитетом, так как не предполагал непосредственного участия исследуемых, их наблюдения и каких-либо вмешательств. В исследовании использовали только агрегированные деперсонализированные сведения о детях, прикрепленных к участвовавшим в исследовании нескольким АПЦ г. Москвы.

Характеристика всей выборки этапа исследования. Данные системы ЕМИАС двух АПЦ включали сведения о 60 851 ребенке (прикрепленном к указанным АПЦ); подробно была изучена электронная медицинская документация пациентов с АЗ, включенных в реестры наблюдения аллерголога и педиатра (1888 пациентов суммарно).

Выборка данных по ФСН № 12, сформированная по двум АПЦ, участвующим в исследовании, составила также 60 851 ребенка, ее использовали для анализа сведений о заболеваемости детей аллергическими болезнями.

Основной результат сравнительного исследования. По данным ЕМИАС двух АПЦ в реестр наблюдения аллерголога-иммунолога было включено 1444 ребенка с различными аллергическими болезнями.

При этом в реестр ЕМИАС профильного специалиста аллерголога-иммунолога не включена такая нозология, как БА; отсутствуют диагнозы, соответствующие пищевой аллергии.

Пациенты с диагнозом БА попадают в реестр врача аллерголога-иммунолога, только если указанный диагноз — сопутствующий.

Количество детей с БА, наблюдаемых педиатром (по данным реестра этого специалиста в ЕМИАС), составило 537 (Таблица 19).

В то же время по ФСН №12 среди 60 851 ребенка, прикрепленного к двум АПЦ, количество детей с верифицированным диагнозом БА составило 619 (Таблица 16).

Заболеваемость детей аллергическими болезнями в зависимости от возраста по ФСН № 12 (от общего числа детей данного возраста) составила: БА 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%;

АтД 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%; АО 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% (Таблица 17).

Однако сравнительный анализ данных годового отчета ФСН № 12 и сведений ЕМИАС выявил целый ряд расхождений. Так, диагноз БА по реестрам наблюдения педиатра ЕМИАС был установлен только 537 детям.

При сравнительном анализе данных ФСН № 12 и электронных карт пациентов в ЕМИАС (реестров наблюдения педиатров и аллергологов пациентов с аллергическими болезнями) выявлены следующие различия: число пациентов с АР составило 1001 и 1059; с АтД — 142 и 345; с крапивницей — 363 и 33; с АО — 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 (в том числе по причине неиспользования специалистами кодов МКБ10 – L27.2 Дерматит, вызванный съеденной пищей и T78.1 Другие проявления патологической реакции на пищу).

При этом в системе ЕМИАС из 537 детей с диагнозом БА 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 18).

Таким образом, в реестре аллерголога и реестре педиатра суммарно по АЗ находятся $(1444 + 537 = 1981)$ (но из них частично по БА 93 человека дублируются с сопутствующим АР), поэтому суммарное число пациентов из двух центров составило 1888 детей.

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 АЗ у детей в обоих случаях. Это подтверждает необходимость совершенствования

инструментов своевременной диагностики АЗ 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.

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

Маршрутизация детей с аллергическими болезнями на современном этапе

В данном разделе, учитывая изучаемые нами вопросы, рассмотрим подробно функционал МИС на примере ЕМИАС, доступный врачам, имеющим специальности педиатра и аллерголога.

В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 года № 1706 «Об утверждении методических рекомендаций по разработке органами власти субъектов Российской Федерации планов мероприятий («дорожных карт») «Изменения в отраслях социальной сферы, направленные на повышение эффективности здравоохранения субъекта Российской Федерации» в Российской Федерации создана трехуровневая система здравоохранения, которая и обуславливает особенности процесса диагностики и верификации диагноза, процесса контроля за течением заболевания, а также процесса маршрутизации пациента с использованием доступных медицинским работникам на сегодняшний день технических инструментов, а именно функционала МИС.

В настоящее время процесс медицинского сопровождения детей с предполагаемым диагнозом АЗ можно условно разделить на три основных этапа:

1. Постановка предварительного диагноза.
2. Диагностика и верификация диагноза.
3. Мониторинг контроля заболевания.

На первом условном этапе врач первичного звена, в нашем случае – педиатр, выставляет предварительный диагноз, после чего направляет пациента или к профильному специалисту – аллергологу, или, при необходимости – к пульмонологу при доступности его на втором уровне.

Второй условный этап состоит в дальнейшем диагностическом поиске и верификации окончательного диагноза пациенту профильным специалистом – аллергологом или пульмонологом.

Третий условный этап реализуется путем осуществления контроля за течением заболевания и, при необходимости, направлением пациента с подтвержденным диагнозом в учреждение системы здравоохранения третьего уровня.

Таким образом, по результатам проведенного анализа процессов в системе здравоохранения, утвержденных нормативными актами, в рамках вопросов исследуемых в настоящей работе, можно выделить два основных бизнес-процесса – то есть последовательность действий, осуществляемых врачом при работе в ЕМИАС при проведении приема пациента:

1. Процесс диагностики и верификации диагноза, в рамках которого педиатр выставляет пациенту предварительный диагноз, после чего направляет его к профильному специалисту – аллергологу для верификации диагноза.
2. Процесс мониторинга контроля заболевания. Он реализуется при диагнозе, уже верифицированном медицинским работником вторичного звена – аллергологом. Реализация данного процесса включает три различных варианта:
 - 2.1. педиатр, при отсутствии контроля заболевания и отсутствии возможности самостоятельной коррекции или при необходимости дальнейшей дифференциальной диагностики, имеет возможность направить пациента в медицинское учреждение второго или третьего уровней;

2.2. аллерголог, понимая, что может самостоятельно осуществить коррекцию терапии заболевания, имеет возможность не направлять пациента в медицинское учреждение третьего уровня;

2.3. аллерголог направляет пациента в медицинское учреждение третьего уровня в следующих случаях:

- при отсутствии контроля заболевания и отсутствии возможности самостоятельной коррекции;
- при необходимости дальнейшей дифференциальной диагностики;
- для решения вопроса о назначении таргетной терапии.

Указанные процессы могут быть реализованы исключительно за счет строго выстроенного процесса маршрутизации пациента от специалиста первичного звена медицинской помощи до специализированных стационаров и референсных центров, включенных в третий уровень системы здравоохранения.

Графическое изображение описанных последовательностей действий, осуществляемых врачом при работе в ЕМИАС при проведении приема пациента представлено на Рисунке 15.

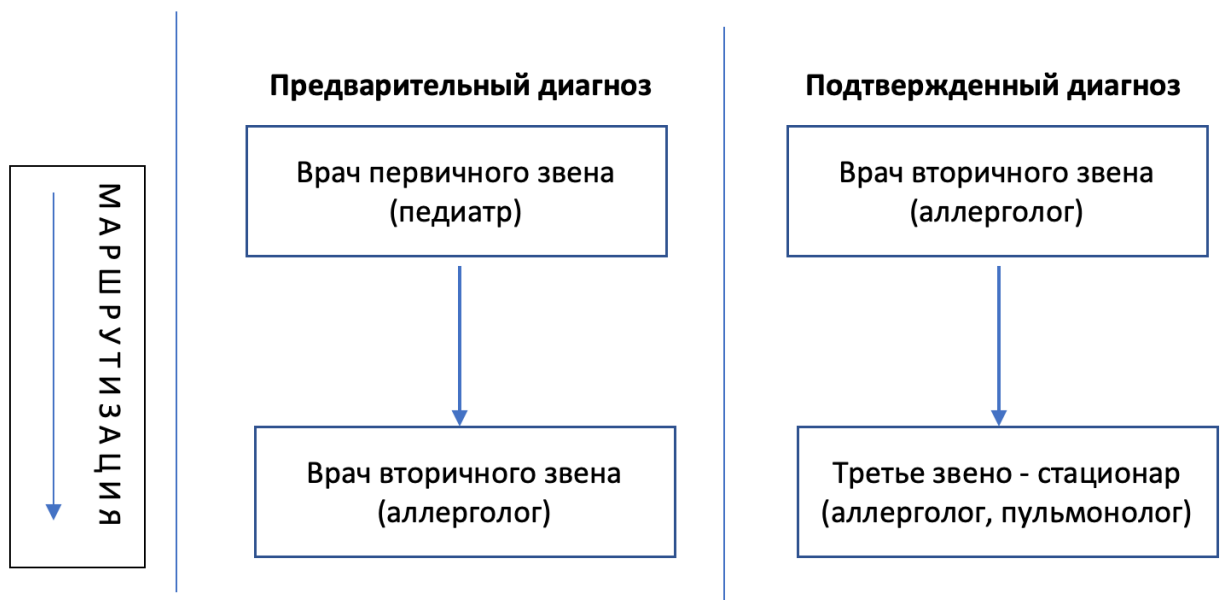


Рисунок 15 – Последовательность действий, осуществляемых врачом при работе в ЕМИАС при проведении приема пациента

Как было отмечено ранее, основным инструментом столичных врачей на сегодняшний день является ЕМИАС. Рассматривая функциональные возможности Системы с точки зрения диагностики и верификации диагноза, а также контроля за течением аллергических заболеваний, можно констатировать, что ее функциональный потенциал на текущем этапе не реализован в полной мере.

Необходимо отметить, что 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 АЗ 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.

Сведения о длительности заполнения электронного направления в рамках приема были получены в ходе проведения соответствующего исследования – мониторинга тайминга, который еще раз показал необходимость усовершенствования алгоритмов создания электронных направлений в ЕМИАС с использованием предлагаемых нами готовых цифровых блоков, подразумевающих возможность использования функционала СППВР.

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.

Проанализировав полученные данные, нами сделан вывод о длительности заполнения электронного направления в ЕМИАС.

Среднее время заполнения электронного направления в ЕМИАС по всем врачам в течение 23 рабочих дней в разрезе рабочих дней и количества выданных направлений представлено в Таблице 20 и на Рисунке 16.

Таблица 20 – Среднее время заполнения электронного направления в ЕМИАС по всем врачам

День	Среднее время заполнения электронного направления в ЕМИАС (сек.)
1 день	316,1
2 день	311,4
3 день	308,7
4 день	312,0
5 день	296,4
6 день	301,0
8 день	303,4
7 день	299,3
9 день	308,8
10 день	300,8
11 день	309,2
12 день	301,9
13 день	303,9
14 день	297,4
15 день	306,4
16 день	305,5
17 день	308,0
18 день	301,0
19 день	312,7
20 день	299,6
21 день	306,8
22 день	300,4
23 день	295,9
Среднее	304,6

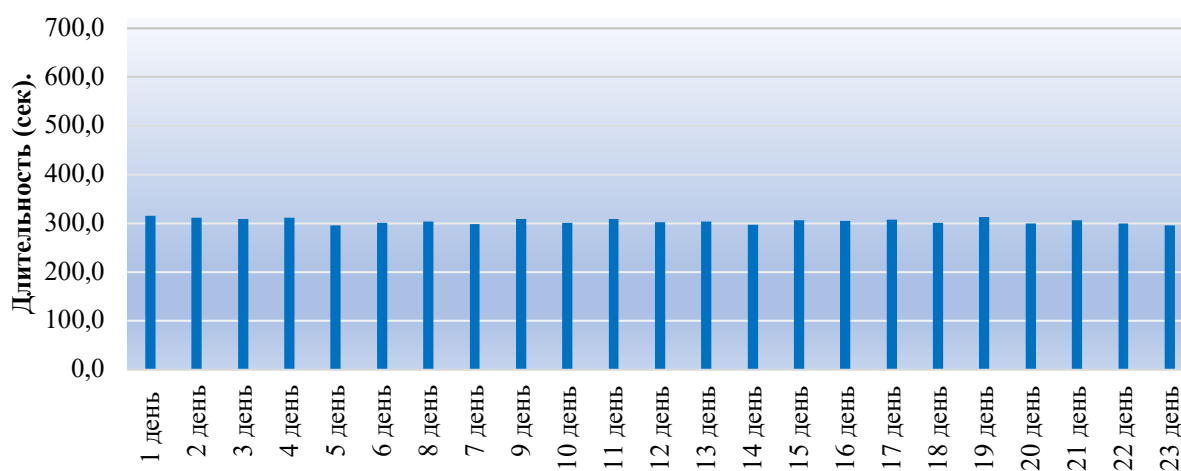


Рисунок 16 – Среднее дневное значение длительности заполнения электронных направлений в ЕМИАС разными врачами

Из представленной Таблицы 20 и Рисунка 16 видно, что средняя длительность заполнения электронного направления в ЕМИАС составляет более

40% всего регламентного времени приема педиатра, который в среднем длится 12 минут (720 секунд) и около 30% регламентного времени приема аллерголога (15 минут/900 секунд).

Таким образом, средняя длительность заполнения электронного направления в ЕМИАС с первого и второго на третий уровень системы здравоохранения равна приблизительно 305 (± 2) секунд (Таблица 21, Рисунок 17) 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.

Таблица 21 – Средняя длительность заполнения электронного направления в ЕМИАС каждым врачом на протяжении 23 рабочих дней

Врач	Врач А	Врач В	Врач С	Врач D	Врач Е	Врач F
Длительность	299,9	305,9	307,3	305,9	303,2	305,1

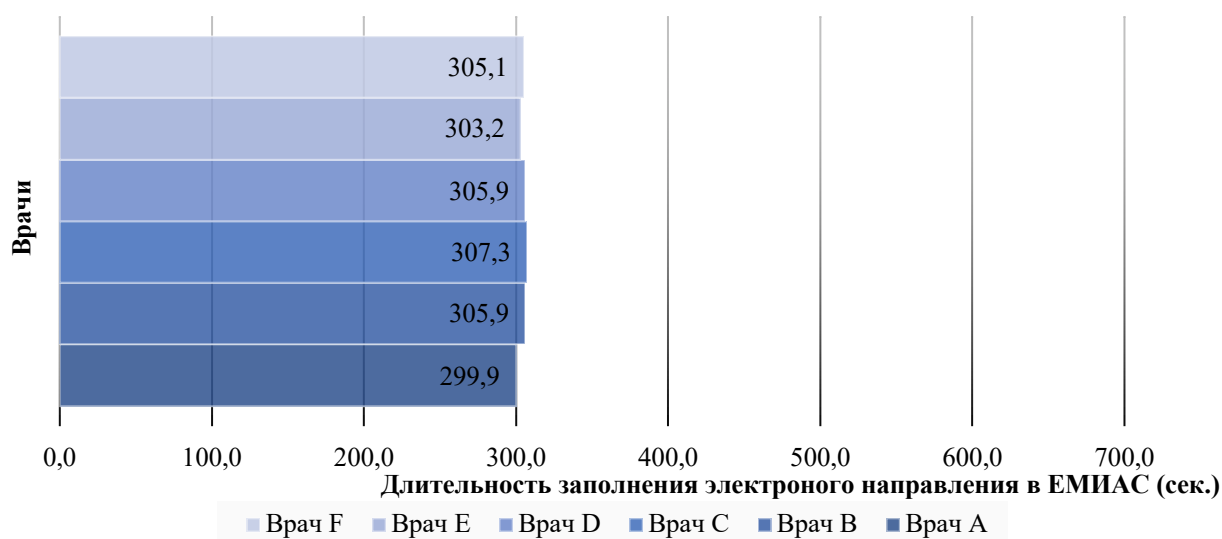


Рисунок 17 – Средняя длительность заполнения электронного направления в ЕМИАС каждым врачом

ГЛАВА 5. ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ ОБРАБОТКА КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

5.1. Интеллектуальная обработка клинических данных в диагностике и верификации диагноза бронхиальной астмы у детей на приеме у педиатра

В Главе 3 настоящей работы показана и проиллюстрирована поздняя диагностика БА у детей на поликлиническом этапе.

Частота встречаемости (для ФНС № 12 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) БА составила 1,1%. При этом увеличение среднего возраста детей с верифицированным диагнозом БА в 2022 г. по сравнению с 2020 г. (в условиях статистически не отличимого количества прикрепленного детского населения по годам наблюдения) может быть связано как с отсутствием или сниженной доступностью профильного специалиста, так и с несовершенством существующих алгоритмов маршрутизации детей с симптомами БА и, как следствие, с поздней диагностикой болезни.

Прием пациента педиатром состоит из нескольких этапов: осмотр пациента, внесение сведений о результатах приема в ЕМИАС, при необходимости – заполнение в ЕМИАС соответствующих направлений и назначений.

В процессе осуществления педиатром приема пациента с потенциально возможным диагнозом БА возникает вопрос о необходимости направления ребенка к специалисту второго звена – аллергологу для верификации диагноза. Для этого необходимо заполнить в ЕМИАС направление на прием к аллергологу.

Подробная схема, а также пошаговое описание процесса заполнения электронного направления в ЕМИАС на примере роли педиатра представлены ниже.

Рассмотрим процесс осуществления приема пациента в ЕМИАС и пошаговый процесс заполнения педиатром электронных форм.

После аутентификации в системе ЕМИАС и выборе соответствующей роли пользователя, педиатру доступна вкладка «План приема» и медицинская карта пациента.

После открытия вкладки с данными пациента появляется диалоговое окно с электронной картой пациента, которая включает в себя данные о пациенте (Фамилия, имя, отчество (ФИО) и дата рождения, данные полиса обязательного медицинского страхования и Страховой номер индивидуального лицевого счета), а также вкладки со следующими сведениями: о диагнозах, предыдущих осмотрах, консультациях, данные о лабораторных инструментальных исследованиях, выписанных лекарственных препаратах, проведенных лечебных процедурах, данные об иммунопрофилактике, диспансеризации/профилактических осмотрах, данные мониторинга (антропометрия), загруженные документы (выданные медицинскими учреждениями, которые не подключены к ЕМИАС) (Рисунок 18).

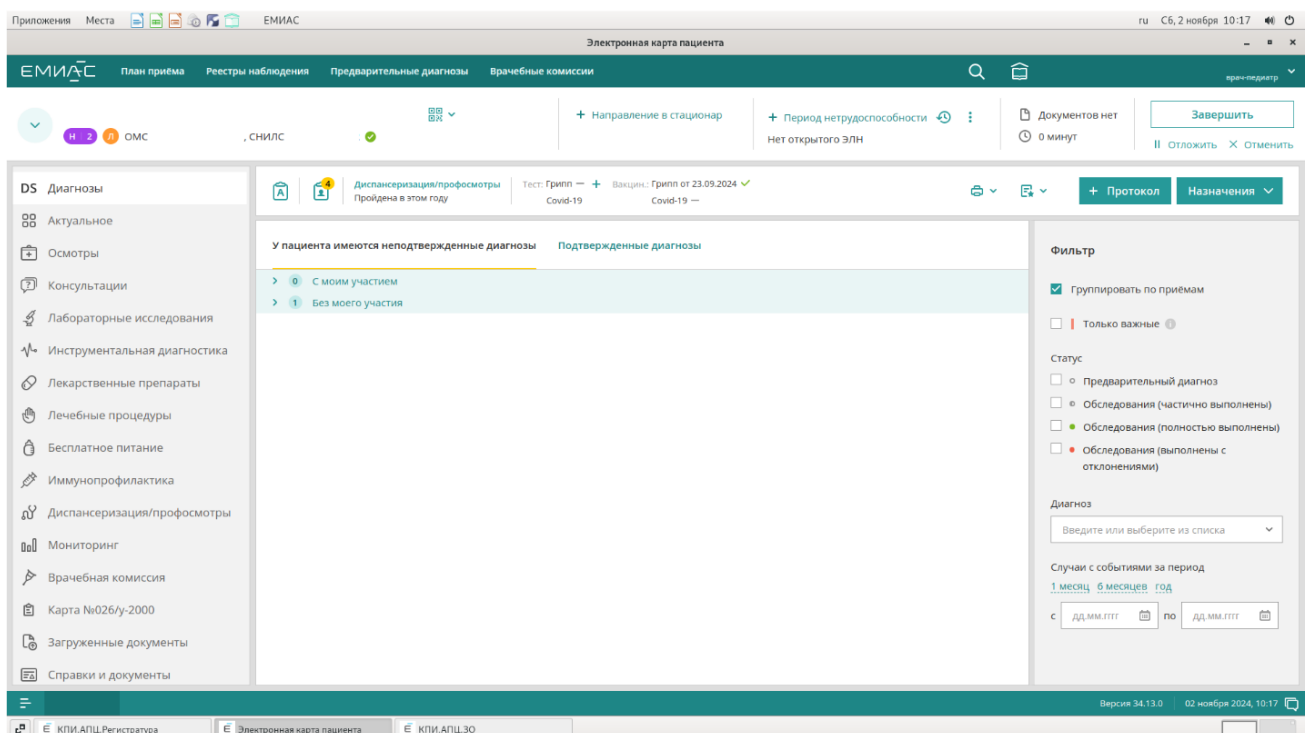


Рисунок 18 – Диалоговое окно с электронной картой пациента

Также данный раздел содержит вкладку «Карта № 026/у-2000», при переходе на которую имеется возможность внесения следующих данных (Рисунок 19):

- Общие сведения о ребенке.
- Анамнестические сведения.
- Перенесенные заболевания.
- Сведения о госпитализации.
- Сведения о санаторно-курортном лечении.
- Пропуск занятий по болезни.
- Сведения о диспансерном наблюдении.
- Обязательные лечебно-профилактические мероприятия.
- Иммунопрофилактические мероприятия.
- Профилактические осмотры.
- Приемы в медицинских блоках.

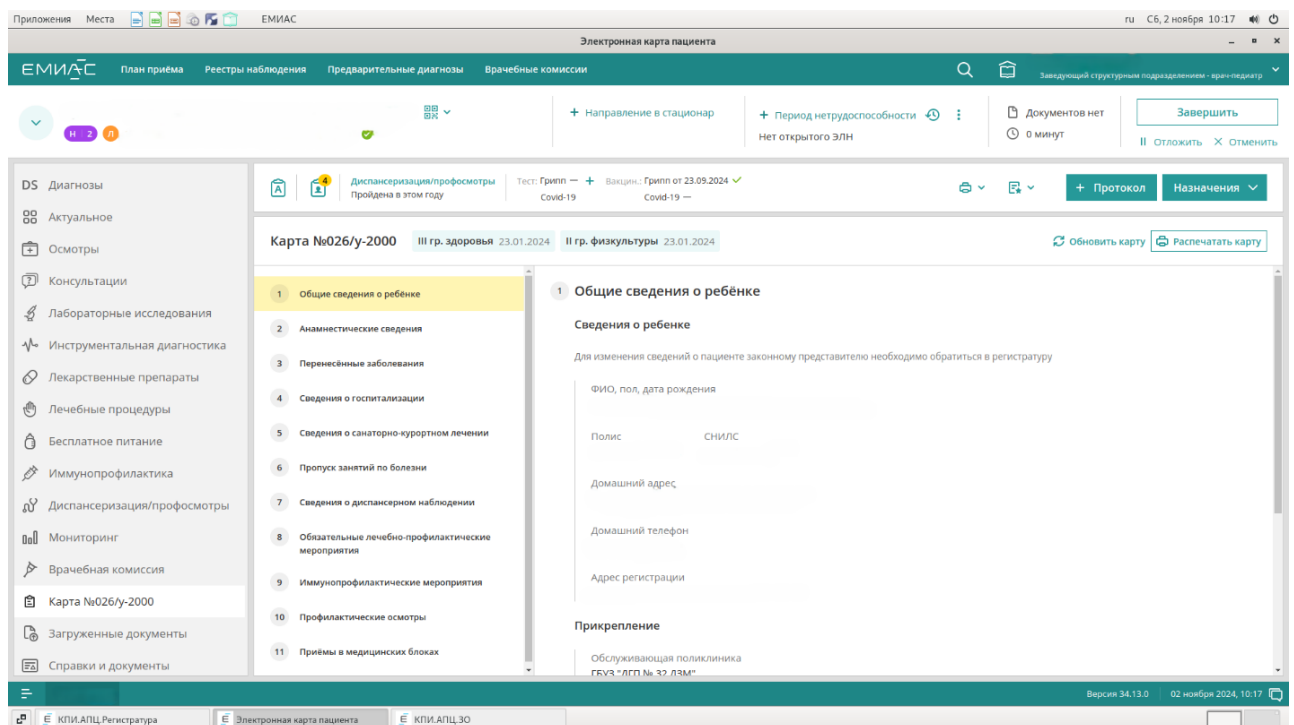


Рисунок 19 – Вкладка «Карта № 026/у-2000»

Несмотря на обширный перечень сведений, вносимых в электронный профиль пациента, в том числе находящихся во вкладке «Карта № 026/у-2000», для

специалиста вторичного звена извлечение и анализ содержащейся в базе данных информации достаточно трудоемок и время затратен. Анализ существующих сведений в рамках приема безусловно подразумевает затраты времени, по аналогии с проведенными нами исследованиями тайминга (Таблица 21, Рисунок 17), что создает предпосылки для поиска технических решений, способствующих оптимизации процесса.

На следующем шаге педиатр в процессе осуществления приема пациента формирует протокол приема путем заполнения электронной формы осмотра, с использованием созданных им ранее шаблонов по нозологиям.

Протокол содержит следующие поля:

- Жалобы.
- Анамнез заболевания.
- Принимает препараты.
- Общий осмотр.
- Диагноз.
- Опровержение диагноза.
- Лекарственные назначения.
- Рекомендации.

Каждая из вкладок имеет собственные поля для заполнения. Большая часть заполняется путем выбора необходимого значения из списка.

Осуществляя прием пациента, педиатр в Системе заполняет электронную медицинскую карту по вышеперечисленным блокам.

Осуществляя заполнение блока «Основной диагноз» педиатр имеет возможность выставить либо предварительный диагноз, либо окончательный.

В настоящее время в ЕМИАС у роли педиатра существует функционал, предполагающий наличие СППВР, но только относительно одного диагноза из группы заболеваний, которые контролируются врачами по специальностям педиатр, аллерголог и пульмонолог – J45.9 «Неуточненная бронхиальная астма».

Так, при установлении предварительного диагноза БА врачом-педиатром во время осуществления приема при заполнении протокола осмотра формируется

пакет назначений, включающий лабораторные и инструментальные исследования, направления специалистам (Рисунок 20).

Пакеты назначений по диагнозу

Бронхиальная астма (детские пакеты) Срок действия пакетных назначений — 14 дней

Лабораторные исследования	Инструментальные	К специалистам
☒ Общий клинический анализ крови (общий анализ + СОЭ); микроскопическое исследование мазка крови при выявлении патологии Вена — Кровь цельная + Назначение	☒ Спирометрия Недоступно в вашей МО. Выпишите бумажное направление ☐ Проба с бронхолитиком ☐ Проба с физической нагрузкой ☒ Провокационный ингаляционный бронхоконстрикторный тест с метахолином ☐ Пульсоксиметрия По показаниям Недоступно для возрастной группы пациента ☐ ЭКГ По показаниям + Назначение	☒ Аллергология и иммунология ☐ Оториноларингология и сурдология По показаниям ☐ Пульмонология По показаниям Недоступно в вашей МО. Выбрать другую + Назначение

< К протоколу Назначить

Рисунок 20 – Пакет назначений по диагнозу

Вместе с тем необходимо обратить особое внимание на то, что при заполнении педиатром вышеописанного блока пакеты назначений не формируются автоматически и не обязательны для выполнения.

Таким образом, при использовании существующего алгоритма приема медицинским работником первичного звена, существует риск отсроченной диагностики и попадания пациента с потенциальным диагнозом БА в «латентную зону», что ведет к потенциальной возможности снижения качества и скорости оказания медицинской помощи, а также существенному искажению статистически данных.

Возвращаясь к существующим опциям в ходе осуществления приема и заполнения протокола приема в ЕМИАС, педиатру, при наличии показаний, посредством Системы, доступен следующий функционал:

- создание электронного направления на дополнительное обследование, путем вызова формы «Назначение на дополнительное обследование», а именно

направление к специалисту второго (третьего) уровня с помощью кнопки «Назначение»;

- создание электронного направления пациента в стационар, путем вызова формы «Направление в стационар» кликом на соответствующую кнопку, расположенную на верхней панели окна;
- создание электронного направления на лабораторные исследования с помощью вызова соответствующей формы из вкладки «Назначения».

Учитывая тематику вопросов, исследуемых на данном этапе работы, рассмотрим подробно процесс создания в МИС (на примере ЕМИАС) в рамках приема педиатром электронного направления пациента для верификации диагноза к медицинскому специалисту второго звена (уровня), в нашем случае – аллергологу.

При создании электронного направления на дополнительное обследование к узкопрофильному специалисту пользователю необходимо заполнить форму «Назначение», включающую 6 разделов (Рисунки 21 и 22):

- Шаблон из списка.
- Срочность.
- Специальность.
- ФИО врача.
- Обоснование.
- Диагноз.

1. Шаблон из списка. Необязательное поле. Применяется только при наличии соответствующих шаблонов, созданных непосредственно врачом. В случае заполнения осуществляется выбор из выпадающего списка, занимает не более 5 секунд.

2. Срочность. Выбирается из представленного перечня, по таймингу занимает не более 5 секунд.

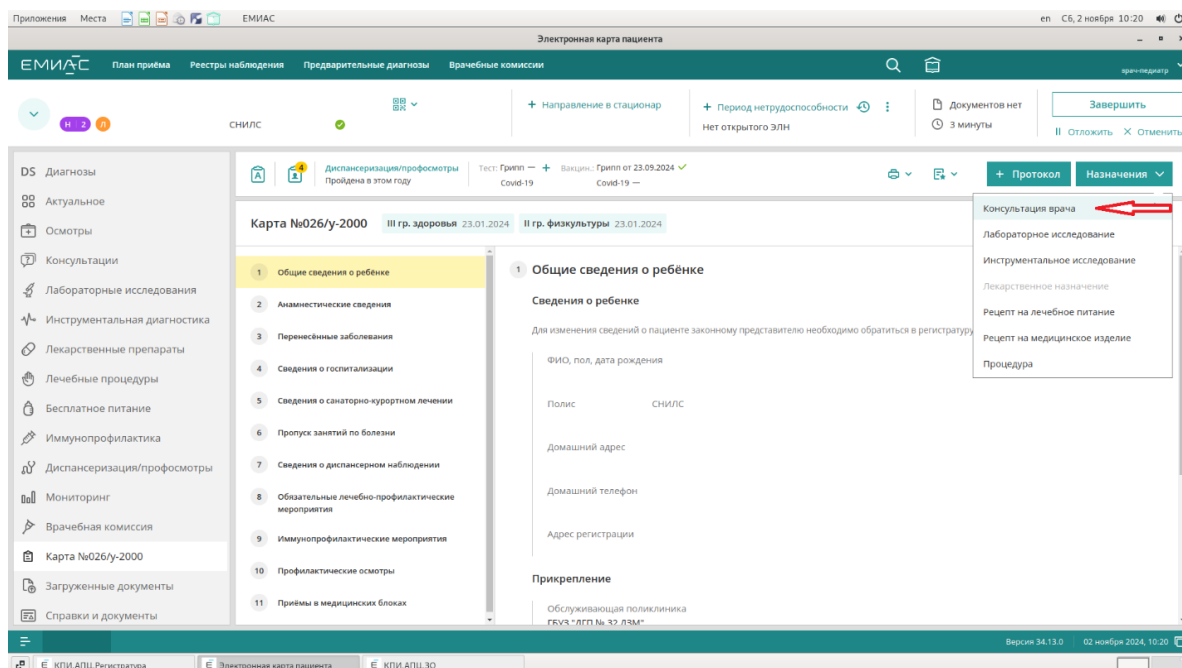


Рисунок 21 – Назначение на консультацию к узкопрофильному специалисту (1 шаг)

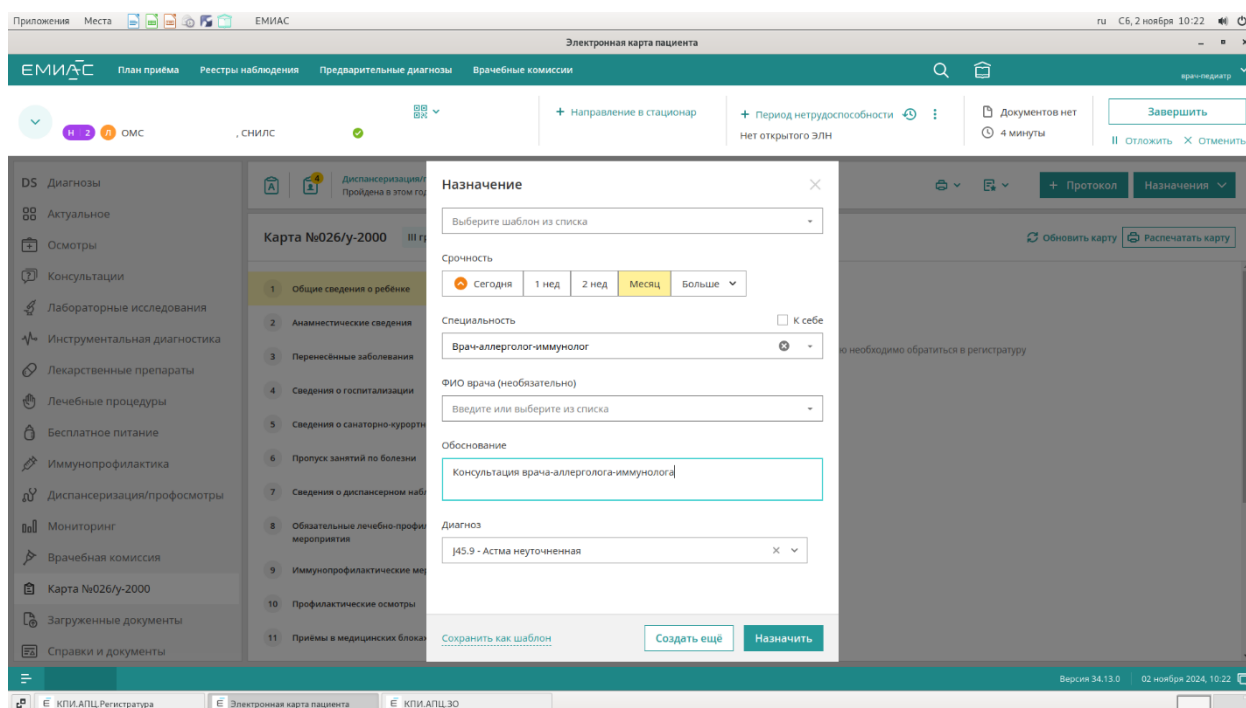


Рисунок 22 – Назначение на консультацию к узкопрофильному специалисту (2 шаг)

3. Специальность. При вводе сведений в данную форму используется выпадающий список, который содержит в себе весь перечень медицинских специальностей. По таймингу, среднее время выбора необходимой специальности составляет 20 секунд.

4. ФИО врача. Необязательно к заполнению. Внесение данных осуществляется при помощи выбора соответствующего значения из выпадающего списка в случае, если пациент направляется к врачу в данном АПЦ. Выбор фамилии врача может занимать до 10 секунд.
5. Обоснование. Заполняется путем ручного ввода. По таймингу внесение данных в указанное поле занимает 1–3 минуты (60–180 секунд).
6. Диагноз. Данное поле заполняется путем выбора необходимого значения из выпадающего списка всего перечня существующих диагнозов. По таймингу выбор необходимого диагноза может занимать до 20 секунд.

Рассмотрим процесс создания педиатром электронного направления пациента к врачу второго звена для верификации диагноза с точки зрения алгоритма работы Системы, представленный на Рисунке 23.

Проведенный нами анализ подтверждает, что применение существующего в ЕМИАС алгоритма направления пациента с предварительным диагнозом АЗ, в том числе с БА, для его подтверждения может занимать до 175–180 секунд, то есть около 25% регламентного времени приема врачом пациента (Рисунок 23).

Аналогичным образом происходит заполнение педиатром формы «Направление в стационар», при необходимости направления пациента сразу на третий уровень системы здравоохранения, минуя второй. В отличие от формы «Назначение», в данном случае необходимо заполнить 7 полей (Рисунки 24 и 25):

- Вид направления (осуществляется выбор из выпадающего списка).
- Цель направления (осуществляется выбор из выпадающего списка).
- Диагноз (осуществляется выбор из выпадающего списка).
- Развернутый клинический диагноз (вносится в режиме ручного ввода с клавиатуры компьютера).
- Профиль отделения заболевания (осуществляется выбор из выпадающего списка).
- Медицинская организация (осуществляется выбор из выпадающего списка).
- Обоснование направления (вносится в режиме ручного ввода с клавиатуры компьютера).

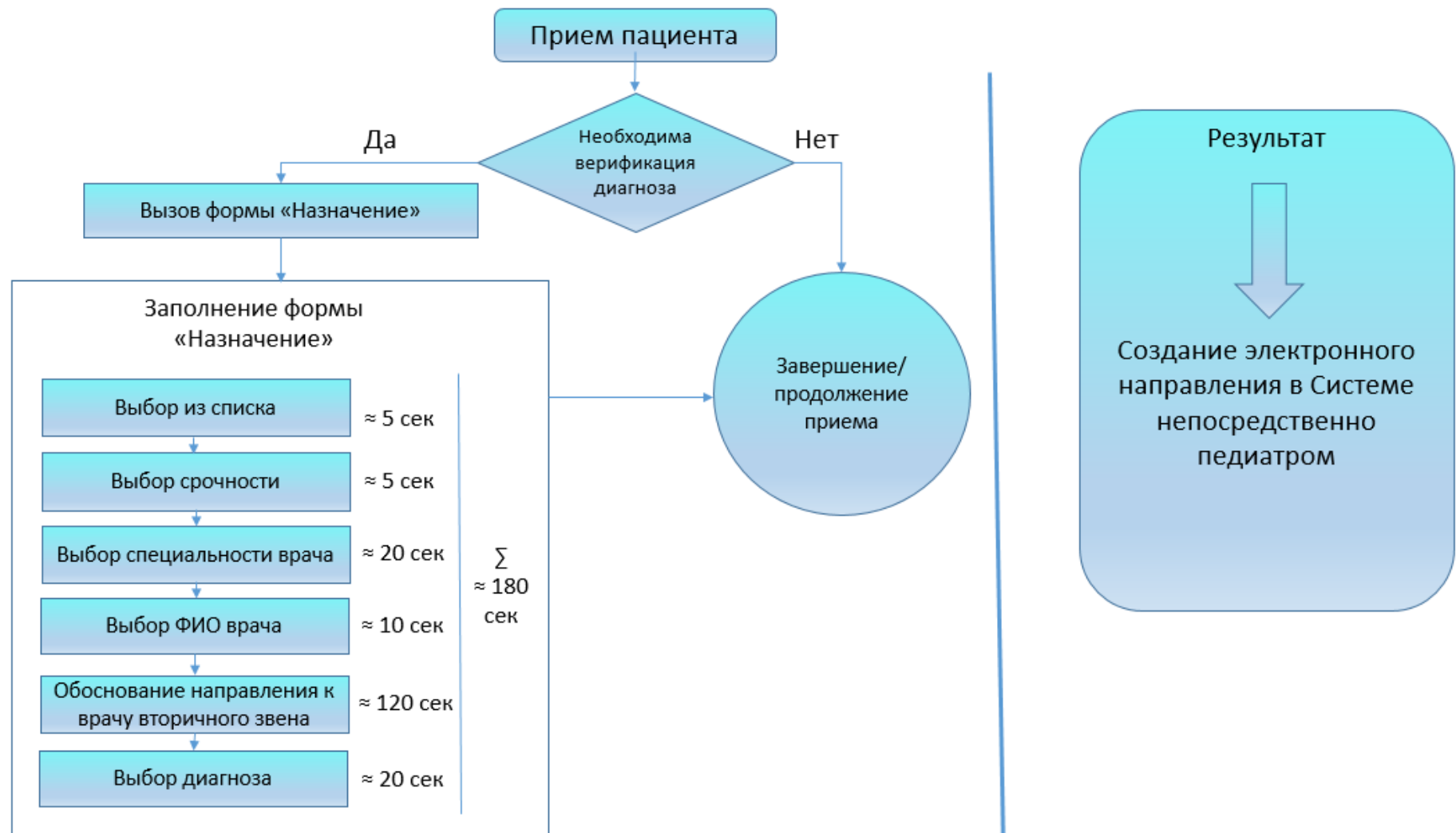


Рисунок 23 – Алгоритм формирования направления на второй или третий уровень

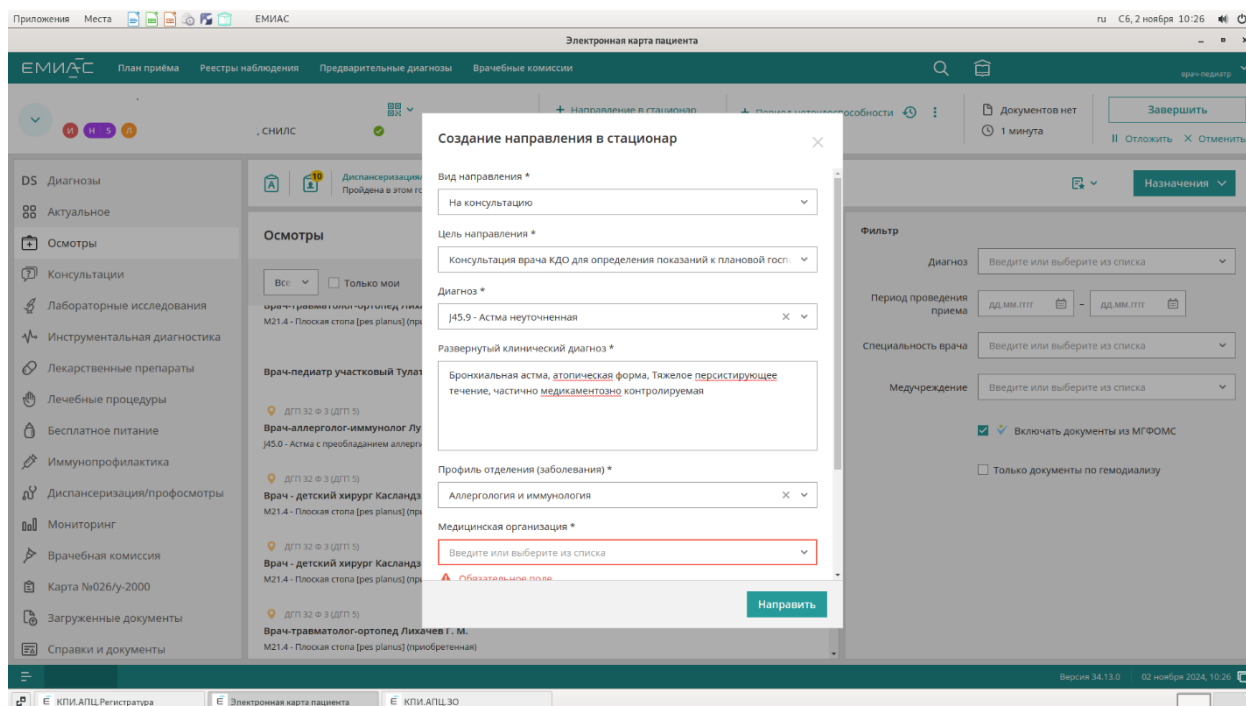


Рисунок 24 – Создание направления педиатром на третий уровень (шаг 1)

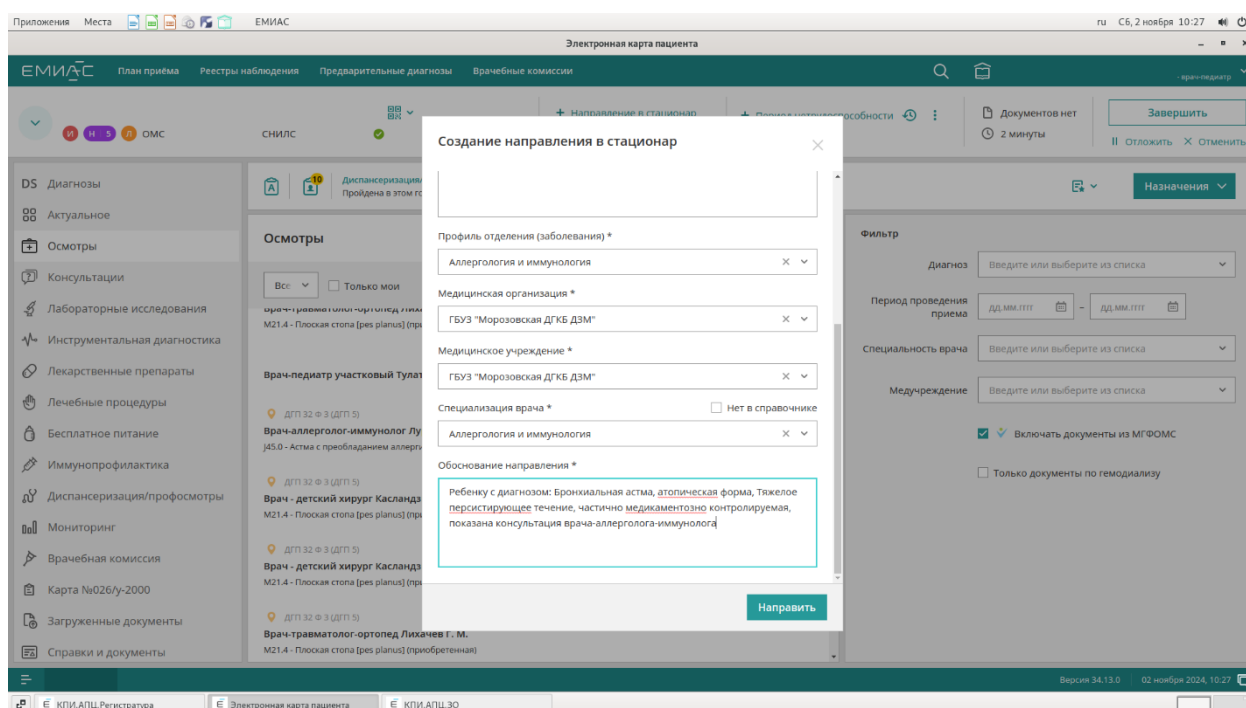


Рисунок 25 – Создание направления педиатром на третий уровень (шаг 2)

Необходимо отметить, что представленная на Рисунке 23 блок-схема описывает только процесс создания педиатром в ЕМИАС электронного направления пациента к медицинскому специалисту второго уровня, то есть иллюстрирует исключительно процесс технического заполнения электронной

формы документа и временные затраты на ее создание. Результатом описанного процесса является созданное в Системе направление к аллергологу.

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 (в нашем случае в ЕМИАС) при осуществлении приема пациента с предполагаемым диагнозом БА являются по сути два разрозненных артефакта: 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 БА.

С целью сокращения времени, затрачиваемого педиатром для заполнения электронных форм в Системе, в процессе осуществления приема пациента с предполагаемым диагнозом БА для направления к аллергологу, а также с целью исключения отсроченной диагностики и риска попадания такого пациента в «латентную зону», нами разработан для внедрения в ЕМИАС алгоритм верификации диагноза БА, с учетом положений 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 [35, 56].

Для первичной диагностики и/или подтверждения окончательного диагноза БА на приеме у врача-педиатра предлагается внедрить в систему ЕМИАС дополнительный раздел, позволяющий автоматизировать процесс формирования направления ребенка к профильному специалисту для окончательной верификации

диагноза. Во время заполнения протокола осмотра на приеме у педиатра после выбора диагноза с определенным шифром по МКБ-10: J20.9, J39.3, J40.0, J30.1–J30.3 – автоматически открывается диалоговое окно с вопросником, содержащим следующие дихотомические вопросы по нозологии БА:

1. За последний год у пациента отмечались 3–4 случая бронхита с проявлением БО, эпизоды затрудненного дыхания, одышка (выбор да/нет).
2. Наследственная отягощенность по АЗ (выбор да/нет).
3. Проявления АтД и АР (выбор да/нет).
4. Проявления риноконъюнктивального синдрома весной-летом и потребность в ингаляционной терапии бронхолитиками (выбор да/нет).

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, ЕМИАС с использованием механизмов СППВР осуществляется интеллектуальная обработка данных. То есть Система по заданному алгоритму определяет, требуется ли направление пациента на второй уровень системы здравоохранения или нет.

На Рисунке 26 представлено, как будет выглядеть алгоритм поддержки принятия врачебного решения МИС (на примере ЕМИАС).

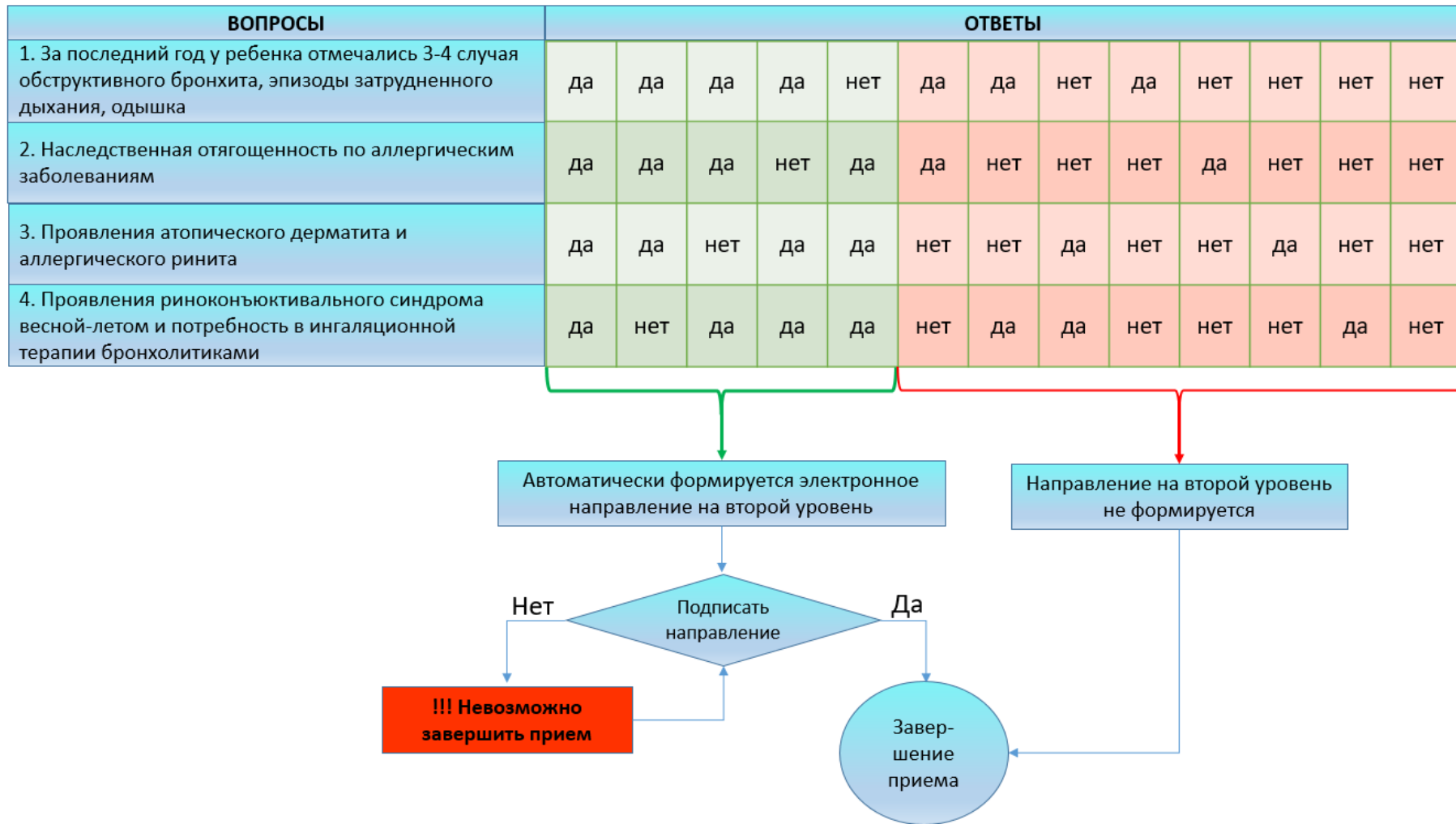


Рисунок 26 – Алгоритм поддержки принятия врачебного решения МИС для верификации предварительного диагноза БА

При количестве ответов «ДА» менее трех (необходимых для верификации предварительного диагноза БА) в ЕМИАС с использованием СППВР формируется соответствующий результат об отсутствии необходимости направления пациента на следующий уровень системы здравоохранения (к врачу-аллергологу). Данный результат выводится на экран в информационном диалоговом окне, которое закрывается при помощи кнопки «Заккрыть».

При количестве ответов «ДА» три и более 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 СППВР 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 БА у детей для ЕМИАС с использованием СППВР, алгоритма приема пациента и алгоритма формирования электронного направления к врачу второго звена (аллергологу) посредством Системы будет выглядеть следующим образом (Рисунок 27).

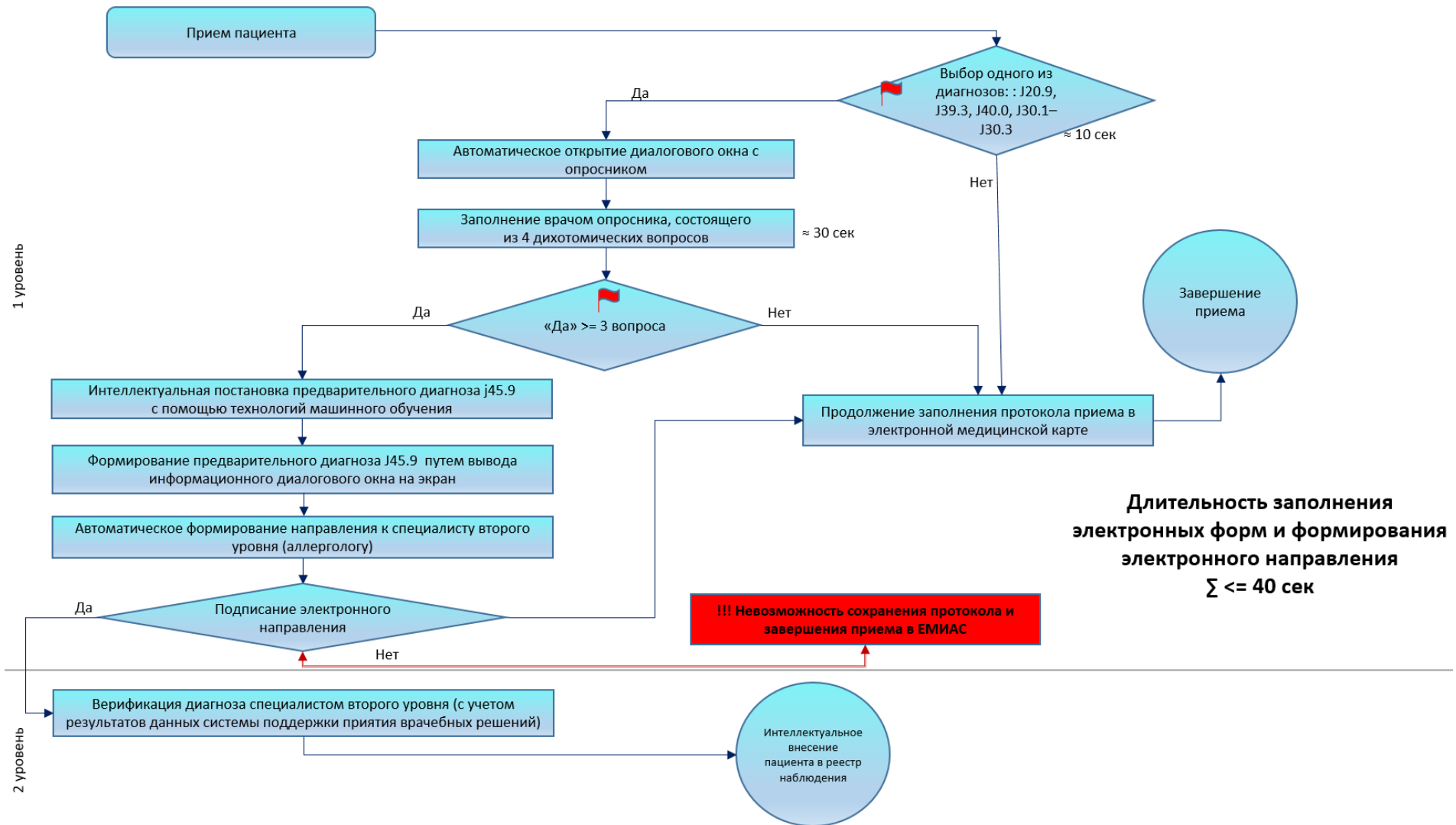


Рисунок 27 – Алгоритм приема пациента и алгоритм формирования электронного направления к врачу второго уровня (аллергологу) посредством Системы

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 секунд (± 2 сек).

Вывод: использование предлагаемого нами решения позволит педиатру не только решить проблему снижения времени заполнения формы для формирования электронного направления к профильному специалисту (аллергологу) приблизительно со 175–180 до 40 секунд, но и позволит, одновременно с формированием электронного направления в ЕМИАС, использовать интеллектуальную помощь в принятии решения о необходимости выдачи такого направления, результатом которой фактически является верификация предварительного диагноза БА.

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.

Кроме того, 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 БО. 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 астмаподобными 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 астмаподобными симптомами выявил, что использование разработанных алгоритмов верификации предварительного диагноза и модели оптимального взаимодействия педиатров со специалистами второго уровня позволяет достичь более ранней диагностики БА у детей и увеличить количество выявленных случаев заболевания.

Таким образом, предлагаемый нами алгоритм с использованием системы интеллектуальной помощи принятия врачебных решений 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 БА, что практически нивелирует риски гипо- и гипердиагностики данного заболевания у пациентов, обращающихся на первый уровень системы здравоохранения к врачу-педиатру.

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

В настоящее время дети с диагнозом БА находятся на диспансерном учете у педиатра, с возможностью получения консультации у профильных специалистов – аллергологов и пульмонологов (при этом не состоят у них на учете по БА).

Как мы уже отмечали ранее, процесс постановки и подтверждения диагноза БА у детей, а также процесс осуществления контроля заболевания осуществляется через 3 взаимоувязанных процесса.

Процесс маршрутизации пациентов (с первого на второй уровень), с целью подтверждения диагноза, осуществляется посредством имеющихся функциональных возможностей ЕМИАС. Фактически, процесс верификации диагноза является начальным и необходимым этапом для назначения терапии и дальнейшего достижения контроля заболевания. Его описание приведено в Разделе 4.2 настоящей работы.

В данном разделе рассмотрим функциональные возможности ЕМИАС маршрутизации пациентов с подтвержденным диагнозом БА для оценки контроля заболевания с целью дальнейшей коррекции терапии (при необходимости) педиатрами, аллергологами и пульмонологами.

Оценка контроля и коррекция терапии БА у детей осуществляется на всех трех уровнях системы здравоохранения:

- педиатром – первый уровень;
- аллергологом на втором уровне;
- аллергологом и/или пульмонологом в специализированных медицинских учреждениях на третьем уровне.

Контроль заболевания зависит от многих факторов, включая приверженность терапии, цели пациента, объем получаемой базисной терапии, сопутствующие заболевания, в том числе и аллергические, основываясь на анализе которых, лечащий врач – педиатр или аллерголог, в зависимости от уровня системы

здравоохранения, при осмотре пациента с подтвержденным диагнозом БА может либо самостоятельно осуществлять коррекцию терапии, либо направить пациента на следующие уровни системы здравоохранения. Педиатры направляют пациента с АЗ к профильному специалисту – аллергологу (второй уровень) или в специализированное медицинское учреждение (третий уровень). Аллергологи – со второго на третий уровень

Рассмотрим подробно опции, доступные в настоящее время педиатру и/или аллергологу для оценки контроля заболевания у детей с БА.

На начальном этапе в рамках приема пациента с подтвержденным диагнозом БА и заполнения электронного протокола осмотра в ЕМИАС у педиатра и аллерголога единый функционал.

После авторизации в Системе, врач, вне зависимости от специализации, открывает медицинскую карту пациента, где находятся основные вкладки (интерфейс врача может отличаться в зависимости от специализации; значимого смыслового отличия для целей настоящей работы не имеется; в данном разделе использован в качестве иллюстрации интерфейс приема для роли аллерголога-иммунолога) (Рисунок 28):

- Жалобы.
- Анамнез.
- Принимаемый препарат.
- АСТ-тест (Asthma Control Test).
- Общий осмотр.

Рисунок 28 – Электронный протокол осмотра в ЕМИАС у педиатра и аллерголога

В ходе осмотра врач осуществляет заполнение протокола приема пациента, начиная с вкладки «Жалобы», которая содержит следующие поля (Рисунок 29):

- Анамнез заболевания.
- Считает себя больным с ____.
- Болеет в течение (... лет, ... месяцев, ... недель, ... дней, ... часов).

Рисунок 29 – Электронный протокол осмотра в ЕМИАС у педиатра и аллерголога

Дальнейшие шаги врача, в зависимости от его специализации, при заполнении электронного протокола приема в ЕМИАС для ролей педиатра и аллерголога отличаются. В связи этим, рассмотрим порядок действий педиатра и аллерголога в Системе в отдельных подразделах настоящей работы.

5.2.1. Алгоритм ведения детей с бронхиальной астмой в рамках приема педиатра, включая контроль течения заболевания и процесс маршрутизации пациента с использованием системы помощи принятия врачебных решений, возможной к реализации в медицинской информационной системе

Как уже было отмечено ранее, при осмотре ребенка с подтвержденной БА педиатром, врач в процессе сбора анамнеза и внесения сведений в электронный протокол осмотра делает вывод о наличии либо отсутствии контроля заболевания и принимает решение о направлении/не направлении пациента на второй (к аллергологу) или третий (аллергологу, пульмонологу) уровень системы здравоохранения для коррекции терапии, основываясь на анализе существующих критериев, согласно положениям клинических рекомендаций и международных стандартов оказания медицинской помощи по БА (гайдлайнов).

Если врачом-педиатром установлено отсутствие контроля заболевания, то возможны два варианта:

1. Направить к специалисту второго уровня (аллергологу АПЦ) для коррекции терапии.
2. Направить к специалисту третьего уровня системы здравоохранения (аллергологу/пульмонологу стационара или референц-центра) для коррекции терапии и/или продолжения диагностического поиска (дифференциальной диагностики).

В настоящее время для направления пациента на второй уровень к аллергологу для получения консультации педиатр имеет возможность выдать ребенку электронное направление, используя существующие функциональные возможности ЕМИАС, для чего нужно воспользоваться вкладкой «Назначение».

Электронная форма «Назначение» вызывается при помощи соответствующей кликабельной кнопки, расположенной на инструментальной панели диалогового окна «Электронная медицинская карта» и состоит из 6 полей, в которые врач вносит необходимые сведения:

- Выбор из списка (шаблоны).
- Срочность.
- Специальность.
- ФИО врача;
- Обоснование.
- Диагноз.

При направлении пациента к специалисту третьего уровня он, при помощи функциональных инструментов ЕМИАС, выбрав на панели диалогового окна кликабельную кнопку «Направление в стационар», должен также заполнить форму электронного направления.

Форма электронного направления в медицинское учреждение на стационарное обследование/наблюдение содержит 7 разделов:

- вид направления (осуществляется выбор из выпадающего списка);
- цель направления (осуществляется выбор из выпадающего списка);
- диагноз (осуществляется выбор из выпадающего списка);
- развернутый клинический диагноз (вносится в режиме ручного ввода с клавиатуры компьютера);
- профиль отделения заболевания (осуществляется выбор из выпадающего списка);
- медицинская организация (осуществляется выбор из выпадающего списка);
- обоснование направления (вносится в режиме ручного ввода с клавиатуры компьютера).

Пошагово процесс осуществления приема пациента с БА и заполнения электронных форм в ЕМИАС в части принятия решения о необходимости получения ребенком в дальнейшем консультации специалистов на втором и/или

третьем уровнях системы здравоохранения и создания соответствующих электронных направлений на второй (к аллергологу АПЦ) или третий (к аллергологу или пульмонологу стационара или референц центра) уровни системы здравоохранения подробно описан ранее и может быть визуализирован в виде алгоритма, представленного на Рисунке 30.

Анализ сведений мониторинга заполнения форм электронных направлений в ЕМИАС, представленных в Главе 3, показывает, что для направления пациента на консультацию к узкопрофильному специалисту врачом-педиатром с первого на второй уровень системы здравоохранения время заполнения данной формы, исходя из практического опыта специалистов второго уровня, занимает около 175–180 секунд (приблизительно 3 минуты), а время заполнения электронной формы «Направление в стационар» – около 305 секунд (приблизительно 5 минут), что составляет соответственно около одной трети и половины от среднего регламентированного времени приема пациента, и сокращает время непосредственного взаимодействия доктора с пациентом.

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 БА в «латентной зоне».

Несомненно, с целью повышения качества оказания медицинской помощи пациентам с БА, существующие алгоритмы требуют пересмотра. Разработанное нами решение предусматривает возможность применения интеллектуальной СППВР в вопросе контроля течения БА у детей. Данный алгоритм позволит сократить период с момента постановки диагноза БА у пациента до момента установления и сохранения контроля заболевания, что, без сомнения, повлияет на качество жизни пациентов и их родителей, а также позволит снизить финансовые издержки государства и повысить фармакоэкономическую выгоду [7, 27] (Рисунок 31).



Рисунок 30 – Алгоритм формирования направления на второй или третий уровень

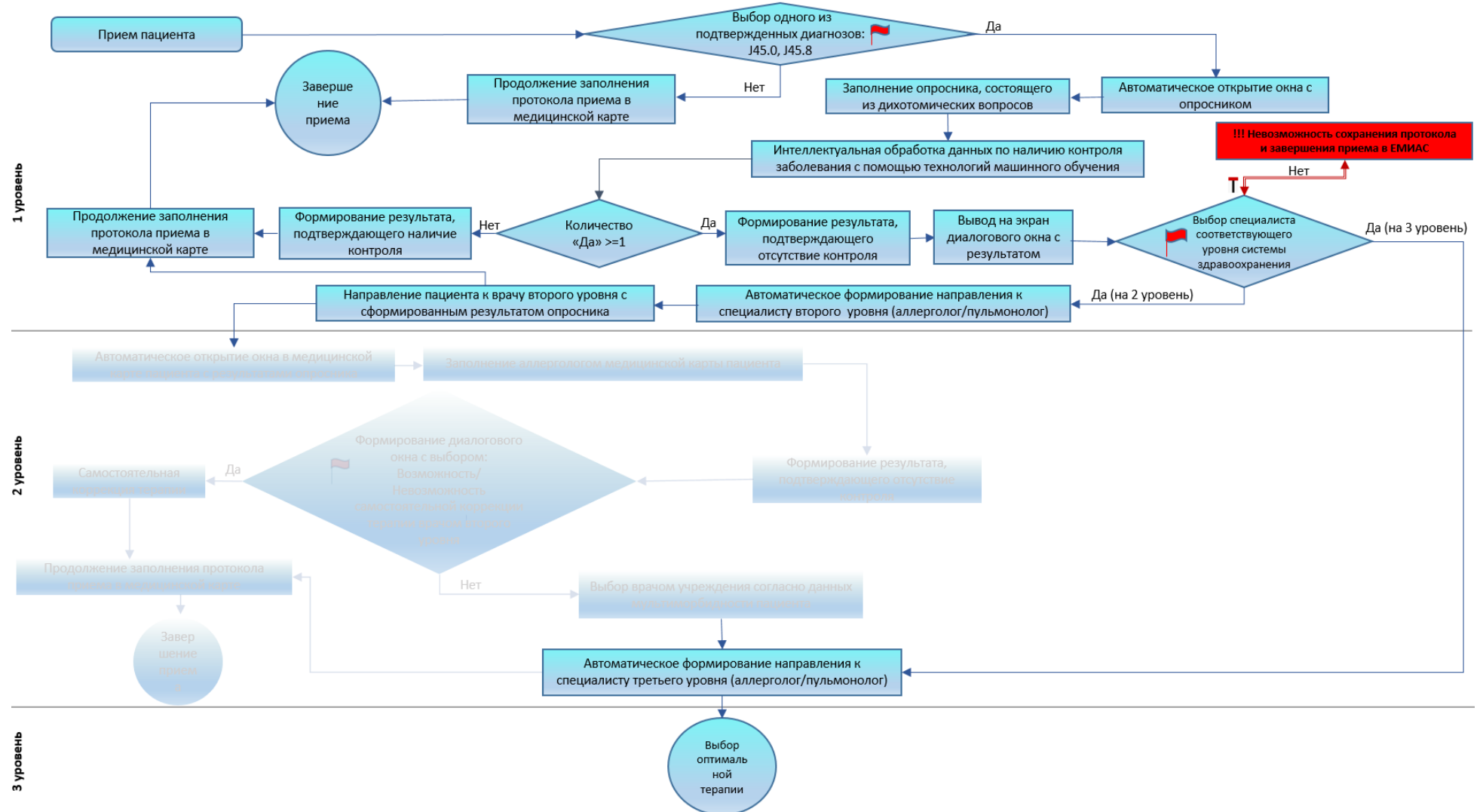


Рисунок 31 – Дерево принятия решений в ЕМИАС для осуществления контроля БА

ВОПРОСЫ	ОТВЕТЫ							
1. Одна и более госпитализаций за год вследствие обострения бронхиальной астмы	да	да	да	нет	да	нет	нет	нет
2. Два и более тяжёлых обострений бронхиальной астмы в течение года с потребностью назначения системных глюкокортикоидов или вызова бригады скорой помощи, назначения высоких доз ингаляционных глюкокортикоидов через небулайзер	да	да	нет	да	нет	нет	да	нет
3. Потребность в β_2 -агонистах короткого действия для купирования симптомов бронхиальной астмы (более 2 ингаляций в неделю), наличие ночных симптомов при сохранении приверженности к противоастматической терапии	да	нет	да	да	нет	да	нет	нет

```

graph TD
    subgraph Table
        direction TB
        Q1[1. Одна и более госпитализаций за год вследствие обострения бронхиальной астмы]
        Q2[2. Два и более тяжёлых обострений бронхиальной астмы в течение года с потребностью назначения системных глюкокортикоидов или вызова бригады скорой помощи, назначения высоких доз ингаляционных глюкокортикоидов через небулайзер]
        Q3[3. Потребность в β2-агонистах короткого действия для купирования симптомов бронхиальной астмы (более 2 ингаляций в неделю), наличие ночных симптомов при сохранении приверженности к противоастматической терапии]
    end

    Q1 --> A1[да]
    Q1 --> A2[да]
    Q1 --> A3[да]
    Q1 --> A4[нет]
    Q1 --> A5[да]
    Q1 --> A6[нет]
    Q1 --> A7[нет]
    Q1 --> A8[нет]

    Q2 --> A9[да]
    Q2 --> A10[да]
    Q2 --> A11[нет]
    Q2 --> A12[да]
    Q2 --> A13[нет]
    Q2 --> A14[нет]
    Q2 --> A15[да]
    Q2 --> A16[нет]

    Q3 --> A17[да]
    Q3 --> A18[нет]
    Q3 --> A19[да]
    Q3 --> A20[да]
    Q3 --> A21[нет]
    Q3 --> A22[да]
    Q3 --> A23[нет]
    Q3 --> A24[нет]

    A4 --> AF[Автоматическое формирование электронного направления на третий уровень]
    A8 --> NF[Направление на третий уровень не формируется]
    A16 --> NF
    A24 --> NF

    AF --> D{Подписать направление}
    NF --> D

    D -- Да --> Z((Завершение приема))
    D -- Нет --> N[Невозможно завершить прием!!!]
    N --> D
  
```

Врач-педиатр заполняет в ЕМИАС вопросник, основываясь на результатах опроса/осмотра пациента.

Алгоритм принятия врачебного решения будет выглядеть следующим образом:

- При отсутствии ответов «ДА» на все три вопроса формируется результат, подтверждающий наличие контроля заболевания и отсутствие необходимости

направления пациента на один из следующих уровней системы здравоохранения (к врачу-аллергологу/пульмонологу). Результат выводится на экран врача-педиатра. Данное диалоговое окно закрывается при нажатии на кнопку «Заккрыть». Врач-педиатр продолжает прием пациента и заполнение его электронной медицинской карты, после чего завершает прием.

- При наличии хотя бы одного ответа «ДА» на любой из трех вопросов в ЕМИАС с использованием СППВР формируется результат, подтверждающий отсутствие контроля заболевания на уровне врача-педиатра и необходимость направления пациента на один из следующих уровней системы здравоохранения (к врачу-аллергологу / пульмонологу) для осуществления коррекции терапии. Сформированный результат с выводом об отсутствии контроля автоматически выводится на всплывающем диалоговом окне предоставлении врачу-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».

В случае выбора второго уровня системы здравоохранения посредством ЕМИАС автоматически осуществляется направление на второй уровень системы здравоохранения к врачу-аллергологу.

В случае выбора третьего уровня системы здравоохранения посредством ЕМИАС автоматически осуществляется направление на третий уровень системы здравоохранения к врачу-аллергологу/пульмонологу.

При подписании педиатром электронного направления в Системе на второй или третий уровни происходит автоматическое направление в ЕМИАС пациента к врачу соответствующего уровня, после чего врач-педиатр продолжает вести прием пациента и заполнять протокол осмотра в электронной медицинской карте.

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 СППВР после обработки ответов на дихотомические вопросы сформировала результат об отсутствии контроля заболевания.

Таким образом, при реализации алгоритма, представленного на Рисунке 31, результатом приема в ЕМИАС является не просто заполненное направление на второй или третий уровни системы здравоохранения, но и фактическое определение системой с использованием интеллектуальной СППВР необходимости коррекции терапии.

Данный подход позволяет минимизировать следующие риски:

- несвоевременная коррекция терапии;
- госпитализация в стационар с обострением, в т. ч. отделение реанимации и интенсивной терапии;
- риск модификации течения заболевания вероятностью соответствия критериям Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) в дальнейшем.

5.2.2. Алгоритм ведения детей с бронхиальной астмой в рамках приема аллерголога, включая контроль течения заболевания и процесс маршрутизации пациента с использованием системы помощи принятия врачебных решений, возможной к реализации в медицинской информационной системе

Рассматривая процесс работы аллерголога в МИС в настоящее время (на примере ЕМИАС), при заполнении протокола приема пациента с БА после выполнения шагов, описанных в разделе 4.3., врач-аллерголог переходит во вкладку «Анамнез заболевания», который подлежит заполнению — «Подробности истории болезни». В данном разделе заполнению подлежат следующие поля (Рисунок 33):

- Течение заболевания («Не выбрано», «Круглогодичное», «Сезонное»).
- Месяц.
- Стационарное лечение («Число обострений в год», «Число обращений за неотложной помощью за последний год», «Число госпитализаций за последний год», «Комментарий»).

Рисунок 33 – Протокол приема пациента с БА

Следующий раздел, подлежащий заполнению аллергологом в процессе заполнения вкладки «Анамнез заболевания», – «Анамнез при бронхиальной астме».

В данном разделе находятся следующие поля для заполнения (Рисунки 34 и 35):

- Регулярность приема базисных препаратов («Не выбрано», «Ежедневно», «Нерегулярно», «По потребности»).
- Техника ингаляций («Не выбрано», «Правильная», «Неправильная»).
- Потребность в бета-2-антагонистах короткого действия («Не выбрано», «Менее 1 раза в неделю», «1–2 Раза в неделю», «3–5 Раз в неделю», «Ежедневно»).
- Форма доставки.

- Суточная доза (ед.).
- Другая единица измерения.
- Год, когда установлен диагноз.
- Комментарий.

Рисунок 34 – Протокол приема пациента с БА

Рисунок 35 – Протокол приема пациента с БА

После заполнения вкладки «Анамнез заболевания» в процессе приема пациента с диагнозом БА аллергологу необходимо перейти к заполнению вкладки «Принимаемый препарат», которая содержит в себе следующие поля (Рисунок 36):

- Принимает препарат (1).

Название препарата.

- Использовался ранее.
- Используется сейчас.

Клиническое описание.

Эффект от приема («Не выбрано», «Положительный», «Отрицательный», «Без эффекта»).

Рисунок 36 – Протокол приема пациента с БА

Проанализировав описанный выше алгоритм работы врача в Системе, можно говорить о том, что существующий на сегодняшний день процесс анализа наличия/отсутствия контроля заболевания не всегда возможно проверить на соответствие в полной мере критериям, предложенным клиническими рекомендациями и международными стандартами. Данный процесс требует коррекции с точки зрения рационального и эффективного использования

существующих функциональных возможностей ЕМИАС, что создаст полную автоматизацию процесса маршрутизации в Системе, что в свою очередь положительно скажется на раннем выявлении отсутствия контроля заболевания и его коррекции, создаст возможность для достижения клинической ремиссии на более ранних этапах.

В настоящее время определение аллергологом наличия/отсутствия контроля заболевания у ребенка с верифицированным диагнозом БА осуществляется следующим образом: в процессе приема аллерголог оценивает наличие контроля заболевания, основываясь на анализе существующих критериев, согласно положениям клинических рекомендаций и международных стандартов оказания медицинской помощи по нозологии (гайдлайнов).

При отсутствии контроля БА аллерголог (второй уровень), может воспользоваться двумя вариантами:

1. Самостоятельно скорректировать терапию.
2. Направить к специалисту третьего уровня для коррекции терапии и/или решения вопроса о целесообразности назначения иммунобиологического препарата или продолжить диагностический поиск (дифференциальную диагностику).

В случае необходимости направления пациента к специалисту третьего уровня он при помощи функциональных инструментов ЕМИАС, выбрав на панели диалогового окна кликабельную кнопку «Направление в стационар», заполняет форму электронного направления.

Форма электронного направления в медицинское учреждение на стационарное обследование/наблюдение содержит 6 разделов (Рисунок 37):

- Срочность.
- Специальность.
- Медицинское учреждение.
- ФИО врача.
- Обоснование.
- Диагноз.



Рисунок 37 – Форма для направления пациента на консультацию к узкопрофильному специалисту врачом-аллергологом со второго на третий уровень системы здравоохранения

Вместе с тем, как и в случае заполнения подобной формы для направления пациента на консультацию к узкопрофильному специалисту врачом-педиатром с первого на второй уровень системы здравоохранения, время заполнения данной формы для направления на третий уровень, исходя из практического опыта специалистов второго уровня, занимает около 305 секунд (приблизительно 5 минут), что составляет около половины от среднего регламентированного времени приема пациента и сокращает время непосредственного взаимодействия доктора с пациентом (Таблица 21, Рисунок 17).

Необходимо отметить, что существующий на сегодняшний день 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.

Большинство разделов существующей формы контроля заболевания дублирует друг друга. Кроме того, на данный момент отсутствует корректная структуризация критериев, и они не в полной мере соответствуют актуальной версии клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации, что не позволяет быстро и достоверно оценить наличие контроля БА.

Разработанное нами техническое решение в ЕМИАС для мониторинга контроля БА аллергологом представлено на Рисунке 38.

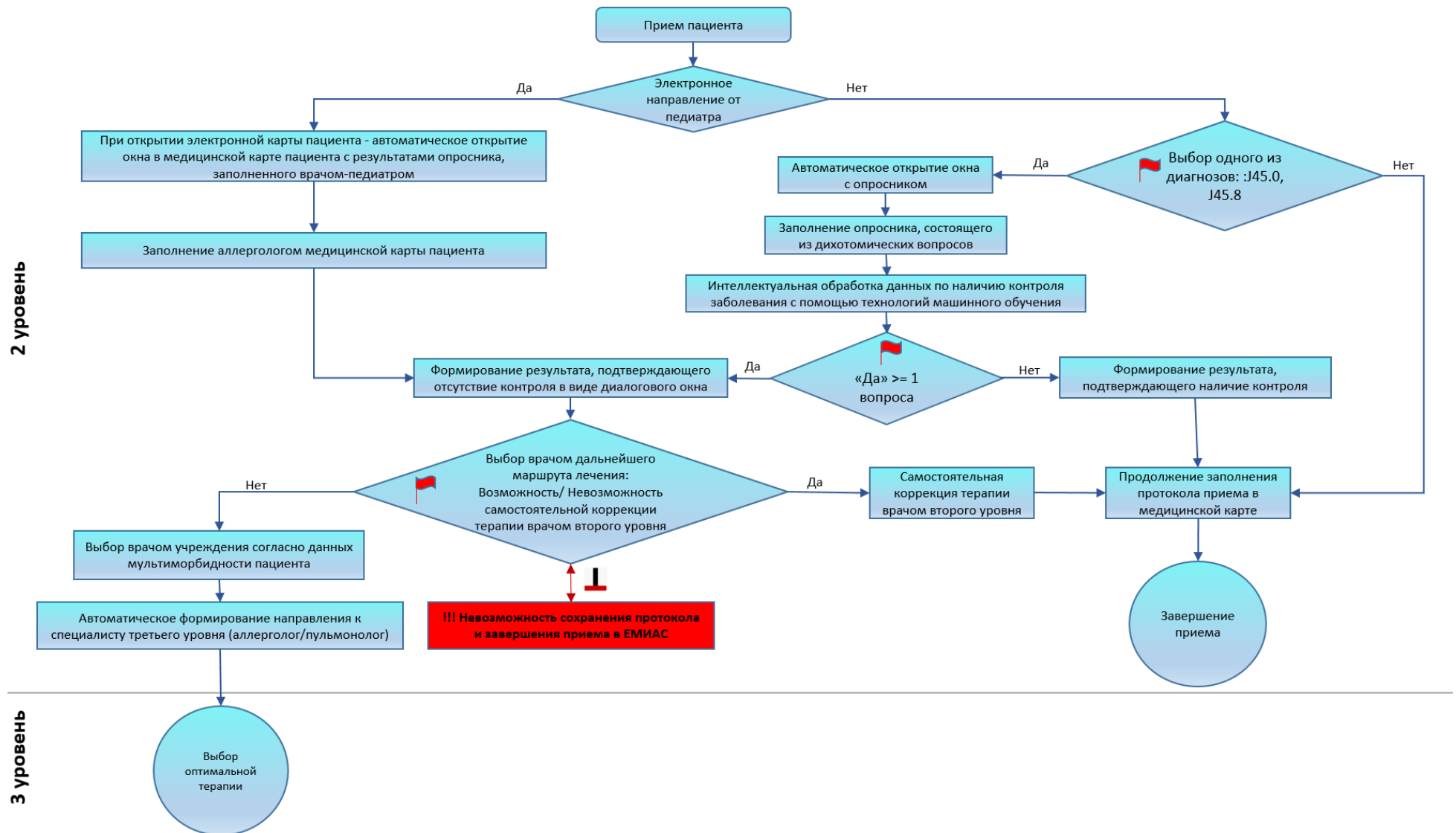


Рисунок 38 – Алгоритм приема пациента с подтвержденным диагнозом БА у аллерголога (врачу второго уровня)

В данной схеме представлены два различных случая явки пациента с подтвержденным диагнозом БА к аллергологу (врачу второго уровня):

1. Явка на прием к врачу-аллергологу пациента, которому в рамках приема врачом-педиатром в ЕМИАС сформировано электронное направление.
2. Явка на прием к врачу-аллергологу пациента без направления, выданного врачом-педиатром посредством ЕМИАС.

В первом случае при явке на прием к врачу-аллергологу ребенка с подтвержденным диагнозом БА, которому в рамках приема врачом-педиатром в ЕМИАС сформировано электронное направление, в момент открытия электронной медицинской карты пациента в интерфейсе врача-аллерголога всплывает соответствующее информационное диалоговое окно с ответами на три дихотомических вопроса, заполненными врачом-педиатром, и сформированным СППВР на основе их анализа результатом. Диалоговое окно закрывается при нажатии на кнопку «Закрыть».

Далее врачом-аллергологом осуществляется внесение в электронную карту пациента данных осмотра и дополнительного анамнеза. По завершению заполнения электронной медицинской карты пациента, при нажатии кнопки «Сохранить» на экране появляется диалоговое окно с возможностью выбора врачом-аллергологом дальнейшего маршрута лечения пациента с использованием кнопок «Возможна самостоятельная коррекция терапии» / «Невозможна самостоятельная коррекция терапии».

Сохранение данных, внесенных в электронную медицинскую карту врачом-аллергологом в процессе заполнения протокола приема пациента, происходит только после выбора дальнейшего маршрута лечения пациента.

В случае выбора аллергологом варианта «Возможна самостоятельная коррекция терапии» врачу предоставляется возможность продолжить заполнение протокола приема пациента в электронной медицинской карте, после чего завершить прием.

В случае выбора аллергологом варианта «Невозможна самостоятельная коррекция терапии» врачу предоставляется возможность выбрать из выпадающего

списка специальность врача и медицинское учреждение, в которое необходимо направить пациента. После выбора специальности врача и медицинского учреждения появляется кнопка «Подписать», при нажатии на которую автоматически формируется направление к специалисту третьего уровня.

В случае явки на прием ко врачу второго уровня (аллергологу) пациента с подтвержденным диагнозом БА без направления, выданного врачом-педиатром в ЕМИАС, при выборе одного из подтвержденных диагнозов: J45.0, J45.8 автоматически формируется диалоговое окно с вопросником, содержащим три дихотомических вопроса, аналогичное по содержанию и виду с интерфейсом педиатра на данном этапе.

Далее системой анализируются ответы, и, в случае наличия контроля БА, аллерголог продолжает прием, при необходимости корректирует базисную терапию. В случае отсутствия контроля формируется электронное направление на третий уровень.

Дальнейшие действия врача-аллерголога аналогичны с теми, которые производятся на данном шаге в рамках приема пациента, явившегося на прием к аллергологу с выданным электронным направлением от педиатра.

Уникальность и эффективность разработанного нами алгоритма бесшовной маршрутизации доказана проведенным мониторингом времени, затраченного педиатром и аллергологом на формирование электронного направления в МИС (на примере ЕМИАС – разделы 4.5 и 5.1). Эффективность еще и состоит в том, что сохранение данных, внесенных в электронную медицинскую карту врачом-аллергологом в процессе заполнения протокола приема пациента, происходит после выбора дальнейшего маршрута лечения пациента. При этом закрыть информационное диалоговое окно с результатом об отсутствии контроля БА, сохранить данные, внесенные в протокол, и закончить прием в ЕМИАС врачу-аллергологу невозможно без выбора одного из вариантов коррекции терапии.

Так же, как и в рамках приема врача первого уровня, при реализации алгоритма, представленного на Рисунке 38, результатом приема в ЕМИАС является

не просто заполненное направление на третий уровень системы здравоохранения, но и фактическое определение Системой с использованием интеллектуальной СППВР необходимости коррекции терапии.

Визуализация бесшовной автоматической маршрутизации пациентов с подтвержденным диагнозом БА с первого на второй или третий уровни, а также со второго на третий уровень системы здравоохранения представлена на Рисунке 39.

Таким образом, разработанный нами алгоритм позволит сформировать в ЕМИАС бесшовный процесс маршрутизации пациента с подтвержденным диагнозом БА с первого на третий уровень системы здравоохранения, учитывая при этом положения клинических рекомендаций и руководства «Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», а также индекс риска развития астмы для детей раннего возраста и подростков.

Данный подход значительно снизит следующие риски:

- несвоевременная коррекция терапии;
- госпитализация в стационар с обострением, в т. ч. отделение реанимации и интенсивной терапии;
- риск модификации течения заболевания вероятностью соответствия критериям GOLD в дальнейшем, что, несомненно, положительным образом скажется на стратегии развития медицины в области лечения и контроля БА.

Иллюстрацией динамики клинических проявлений мультиморбидного атопического фенотипа при индивидуальном подходе к оказанию медицинской помощи и болезнь-модифицирующее влияние таргетной генно-инженерной терапии у ребенка с БА тяжелого персистирующего неконтролируемого течения в сочетании с ХК в реальной практике является клинический пример, представленный в разделе 5.2.3.

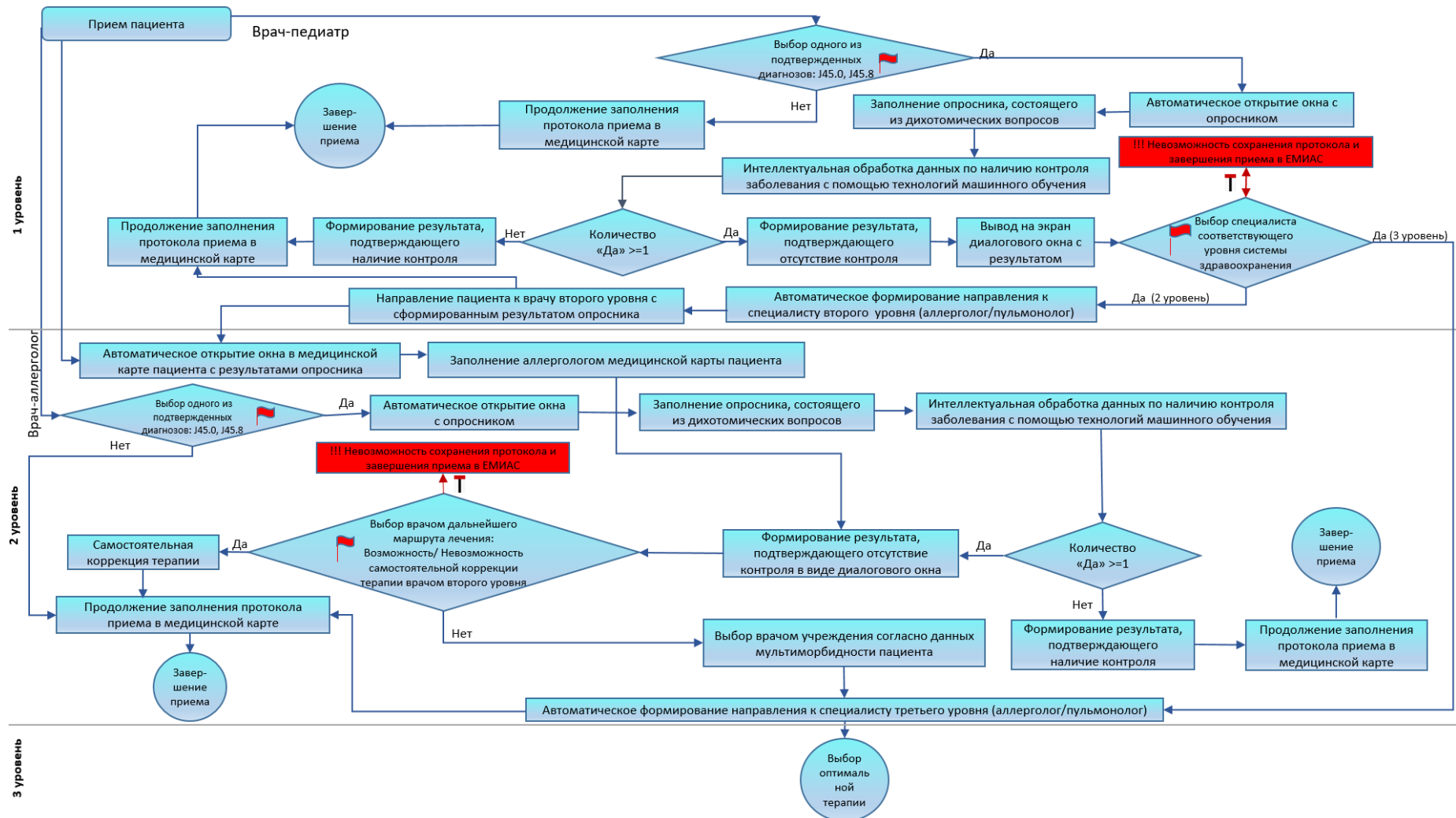


Рисунок 39 – Общий алгоритм бесшовного процесса маршрутизации пациента с подтвержденным диагнозом БА с первого на третий уровень системы здравоохранения

5.2.3. Клинический пример 3

Девочка В., 7 лет.

Жалобы на момент осмотра при первичном обращении на сухой кашель, периодически приступообразного характера, эпизоды свистящего затрудненного дыхания, периодическую заложенность носа, ежедневные уртикарные высыпания на коже на протяжении более, чем 6 недель.

Анамнез жизни: Девочка от физиологически протекавшей беременности, от 2 самостоятельных родов в срок. Вес при рождении 3140 г, рост 49 см. Психомоторное развитие по возрасту. Грудное вскармливание до 1 года. Профилактические прививки проведены по национальному календарю, без патологических реакций. Детские инфекции: ветряная оспа (январь 2019 г.). Перенесенные заболевания: ОРВИ, трахеит, обструктивный бронхит, неврит лицевого нерва (март 2019 г.). Наследственность: у мамы холодовая аллергия, у тети по линии матери БА, у бабушки по линии матери дерматит; у отца поллиноз, у бабушки по линии отца – поллиноз.

Аллергоанамнез: крапивница, в летний период проявления АР (июль, август), медикаментозная непереносимость на беродуал (высыпания на коже). Дома кошка, курящих в квартире нет, девочка спит на синтетической подушке.

Анамнез болезни: девочка в 3 месяца впервые перенесла обструктивный бронхит (стационарное лечение). С ноября 2017 г. почти ежемесячные обструктивные бронхиты. С апреля 2018 г. наблюдается у пульмонолога по месту жительства и получала терапию: пульмикорт 500 мкг/сутки через небулайзер на фоне проявлений бронхообструкции.

Впервые в стационаре в ноябре 2018 г. девочке был выставлен диагноз: Бронхиальная астма, аллергическая, средней степени тяжести, обострение. Аллергический риносинусит, интермиттирующего течения, обострение. В качестве базисной терапии назначены ингаляции пульмикорт 500 мкг/сутки, с положительным эффектом (со слов мамы, кашель полностью купировался).

Однако, с февраля 2018 г. и по март 2020 г. астма не контролируется, обострения на фоне каждого ОРИ. В январе 2020 г. ребенку оформлена инвалидность по БА по месту жительства. Произведена коррекция базисной терапии: ингаляции пульмикорта 1000 мкг/сутки + атровент, сингуляр, данную терапию получала до июня 2020 г., с положительным эффектом. В октябре-ноябре 2020 г. при попытке снизить дозу пульмикорта или попытке перехода на другую форму доставки (дозировочный аэрозольный ингалятор + спейсер) возобновление подкашливания.

Дважды в 2021 г. (в конце января, начале апреля), дважды в 2022 г. девочка перенесла тяжелые обострения с применением системных стероидов 15 мг/сут в течение 5–7 дней. Добавление эуфиллина и увеличение дозы пульмикорта до 1500–2000 мкг/сут в связи с усилением кашля или появлением свистящего дыхания в среднем требуется 1 раз 1,5 месяца. В настоящее время течение астмы нестабильное: проявления астмы (дневные и ночные симптомы практически ежедневно), потребность в бета-2 агонистах короткого действия 4–6 раз в неделю. Последние четыре месяца (с апреля по сентябрь 2023 г.) отмечаются уртикарные высыпания, протекают волнообразно, купируются после внутримышечного введения преднизолона + супрастина от 5 до 7 дней. Лабораторно по месту жительства от 17.08.2023 г.: уровень общего IgE 407 МЕ/мл (норма до 90 МЕ/мл).

Объективно: состояние средней тяжести. $t = 35,7^{\circ} \text{C}$. Ребенка беспокоит непродуктивный кашель. Частота дыхания – 20–21/мин, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 82 уд/мин. Кожные покровы бледно-розовые, сухие, периорбитальные тени, периоральный цианоз. Катаральных явлений нет. Перкуторный звук с коробочным оттенком, границы легких в пределах нормы. Дыхание жесткое, проводится во все отделы, над обоими полями выслушиваются сухие свистящие хрипы. Границы сердца в пределах возрастной нормы. Тоны звучные, дыхательная лабильность сердечного ритма, акцент 2 тона над легочной артерией. Живот мягкий, при пальпации безболезненный во всех отделах. Печень не выступает из-под реберного края. Селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме.

Предварительный диагноз: J45.0 Бронхиальная астма, аллергическая, тяжелого течения, обострение. Сопутствующий: J30.3 Аллергический риносинусит, персистирующего течения, обострение. Гипертрофия небных миндалин 2 степени. Сопутствующий: L50.1 Хроническая крапивница.

Обследована: общий IgE 435 МЕ/мл (норма до 90 МЕ/мл). Специфический IgE 2023 – сенсibilизация к клещам, домашней пыли, кошке, молоку.

Общий анализ крови, анализ мочи клинический, биохимический анализ крови – в пределах возрастной нормы.

Компьютерная томография одной анатомической области у детей (без контрастирования) от 25.08.2023: достоверных КТ-данных за наличие патологических очаговых и инфильтративных изменений в легких, изменения структуры и размером лимфатических узлов средостения не получено.

Спирограмма от 20.08.2023 г.: объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) 76–90% (+14%); форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 72–84% (+12%); пиковая объемная скорость выдоха (ПОС) 67–73% (+9%); форсированный экспираторный поток при 50% объема (МОС₅₀) 63–92% (+46%). Нарушения бронхиальной проходимости по обструктивному типу. Проба с сальбутамолом 200 мкг положительная – прирост по ОФВ₁ 14%.

У девочки была подтверждена высокая приверженность назначенной терапии, произведена оценка техники ингаляции с использованием тренировочного небулайзера и проанализированы дневники самоконтроля. Однако, несмотря на регулярное применение препаратов стандартной противовоспалительной терапии, у ребенка зафиксировано отсутствие контроля над болезнью, подтвержден диагноз: Бронхиальная астма, атопическая форма, тяжелое персистирующее течение, неконтролируемая. Аллергический риносинусит, персистирующего течения, обострение. Гипертрофия небных миндалин 2 степени. L50.1 Хроническая крапивница.

По жизненным показаниям в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению БА, учитывая форму и течение заболевания (тяжелое, неконтролируемое течение), высокий уровень общего и специфических IgE,

в добавление к стандартной базисной терапии астмы и коморбидной патологии решено начать иммунобиологическую терапию омализумабом в дозе 300 мг / 28 дней. Начала плановое получение препарата с 21.08.2023.

Ребенок получает омализумаб в дозе 300 мг каждые 4 недели по настоящее время. Динамика проявления – уровня контроля БА, потребность в бета-2-агонистах представлены на Рисунке 40.

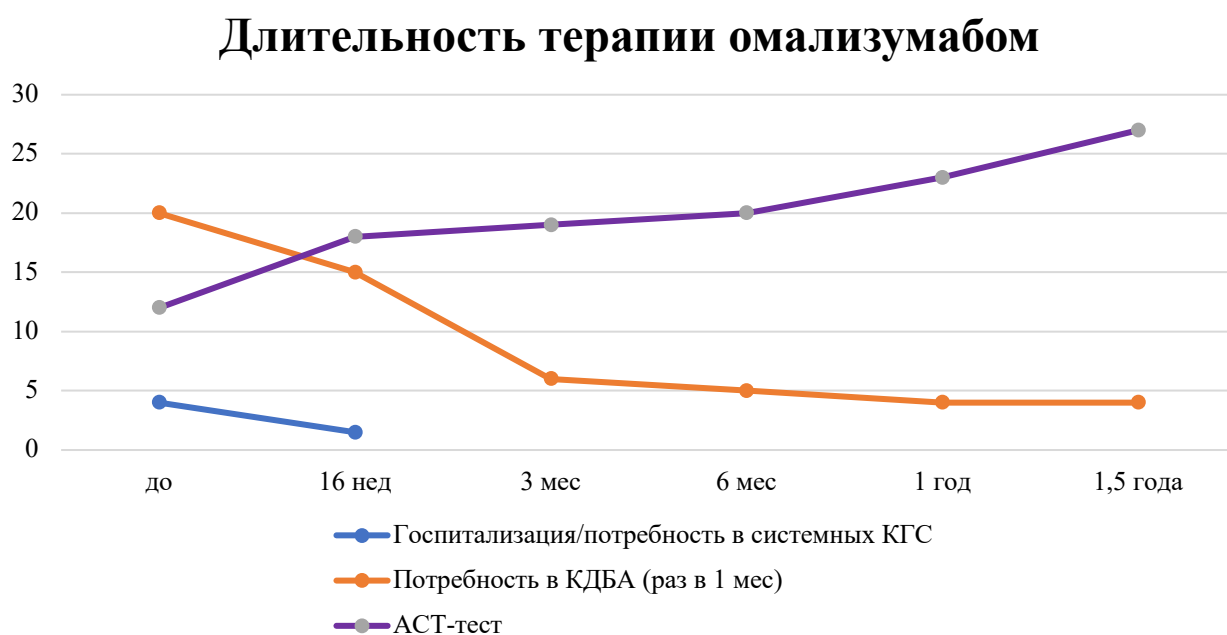


Рисунок 40 – Динамика состояния – уровня контроля над БА, потребности в короткодействующих β 2-агонистах и госпитализациях на фоне таргетной терапии

Спирограмма от 21.12.2023 г.: норма. После сальбутамола – без динамики. Тест отрицательный. FEV1 110–108% (-2 %); FVC – 105–100% (-5%), PEF 92–86% (-6%); FEF50 97–108% (+11%).

На фоне терапии у ребенка отмечена выраженная положительная динамика уже через 4 месяца терапии: течение астмы контролируемое, количество эпизодов затрудненного дыхания значительно снизилось, ночных пробуждений из-за симптомов астмы нет, потребность в бета-2 агонистах – однократно за 16 недель (на фоне постоянно проводимой базисной терапии и введения омализумаба). Кожные проявления купированы, проявлений крапивницы нет. Через 6 месяцев

от начала таргетной терапии омализумабом удалось перевести ребенка на другую форму доставки будесонида (пульмикорт турбухалер 200 мкг/сут). За прошедший период от начала таргетной терапии у ребенка не отмечалось обострений, потребовавших госпитализации и/или применения системных ГКС (Рисунок 40).

Проявлений крапивницы не отмечалось. Нежелательных явлений (как местного, так и системного характера), связанных с применением омализумаба, не отмечалось.

Заключение: данный клинический случай демонстрирует эффективность маршрутизации ребенка – направлен на третий уровень системы здравоохранения. Согласно основным программным документам (клинические рекомендации по БА, рекомендации Global initiative for asthma (GINA)), был определен фенотип БА, учтена мультиморбидность и осуществлен персонифицированный выбор биологического препарата для лечения больных с тяжелым, неконтролируемым течением БА в сочетании с крапивницей. На фоне назначенной терапии удалось достичь контроля БА и стабилизировать кожный процесс, что подтверждает болезнь-модифицирующее влияние данной терапии не только на БА, но и на коморбидную аллергическую патологию, таким образом, полностью модифицируя мультиморбидный атопический фенотип у пациента детского возраста.

ГЛАВА 6. ДИАГНОСТИКА И ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕЙ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОВРЕМЕННЫХ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

6.1. Интеллектуальная обработка клинических данных в диагностике и верификации диагноза atopический дерматит у детей в первичном педиатрическом звене

В настоящее время диагностика АтД у детей происходит в рамках приема педиатра, который, в случае необходимости направляет пациента на консультацию к профильному специалисту – аллергологу на второй уровень системы здравоохранения. Процесс осуществления приема детей с потенциальным диагнозом АтД организован на сегодняшний день следующим образом.

Педиатр на приеме выставляет предварительный диагноз АтД.

Как и в случае с БА, процесс верификации диагноза АтД требует коррекции.

Для первичной диагностики и/или подтверждения окончательного диагноза АтД на приеме у врача-педиатра (1 уровень) предлагается внедрить в ЕМИАС дополнительный раздел, позволяющий автоматизировать процесс формирования направления ребенка к профильному специалисту. Во время заполнения протокола осмотра на приеме у педиатра после выбора диагноза с определенным шифром по МКБ-10: L20.9, L20.8 – автоматически открывается диалоговое окно с вопросником, содержащим следующие дихотомические вопросы по нозологии АтД:

1. Отягощенная наследственность по atopическим заболеваниям? (выбор да/нет).
2. Наличие сопутствующих atopических заболеваний – БА, аллергического риноконъюнктивита, пищевой аллергии? (выбор да/нет).

3. Есть ли специфические внешние проявления на коже (высыпания в виде эритемы, папул; шелушение, инфильтрация, лихенификация, эскориации и трещины)? (выбор да/нет).

4. Наличие зуда? (выбор да/нет).

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 интеллектуальной помощи принятия врачебных решений осуществляется обработка данных, по результатам которой принимается решение, подтверждающее или опровергающее предварительный диагноз АтД. Таким образом, ЕМИАС по предлагаемому алгоритму самостоятельно сформирует направление на второй уровень системы здравоохранения для подтверждения или опровержения диагноза.

На Рисунке 41 представлен алгоритм принятия врачебного решения.

Если в вопроснике менее двух ответов «ДА», в ЕМИАС с использованием СППВР формируется соответствующий результат об отсутствии необходимости направления пациента на следующий уровень (к врачу-аллергологу/дерматологу). Данный результат выводится на экран в информационном диалоговом окне, которое закрывается при помощи кнопки «Заккрыть».

При количестве ответов «ДА» два и более автоматически формируется электронное направление пациента на следующий (второй) уровень (к врачу-аллергологу) для подтверждения или опровержения диагноза, которое выводится на экран врача-педиатра в виде сформированного направления и имеет кликабельную кнопку «Подписать».

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.

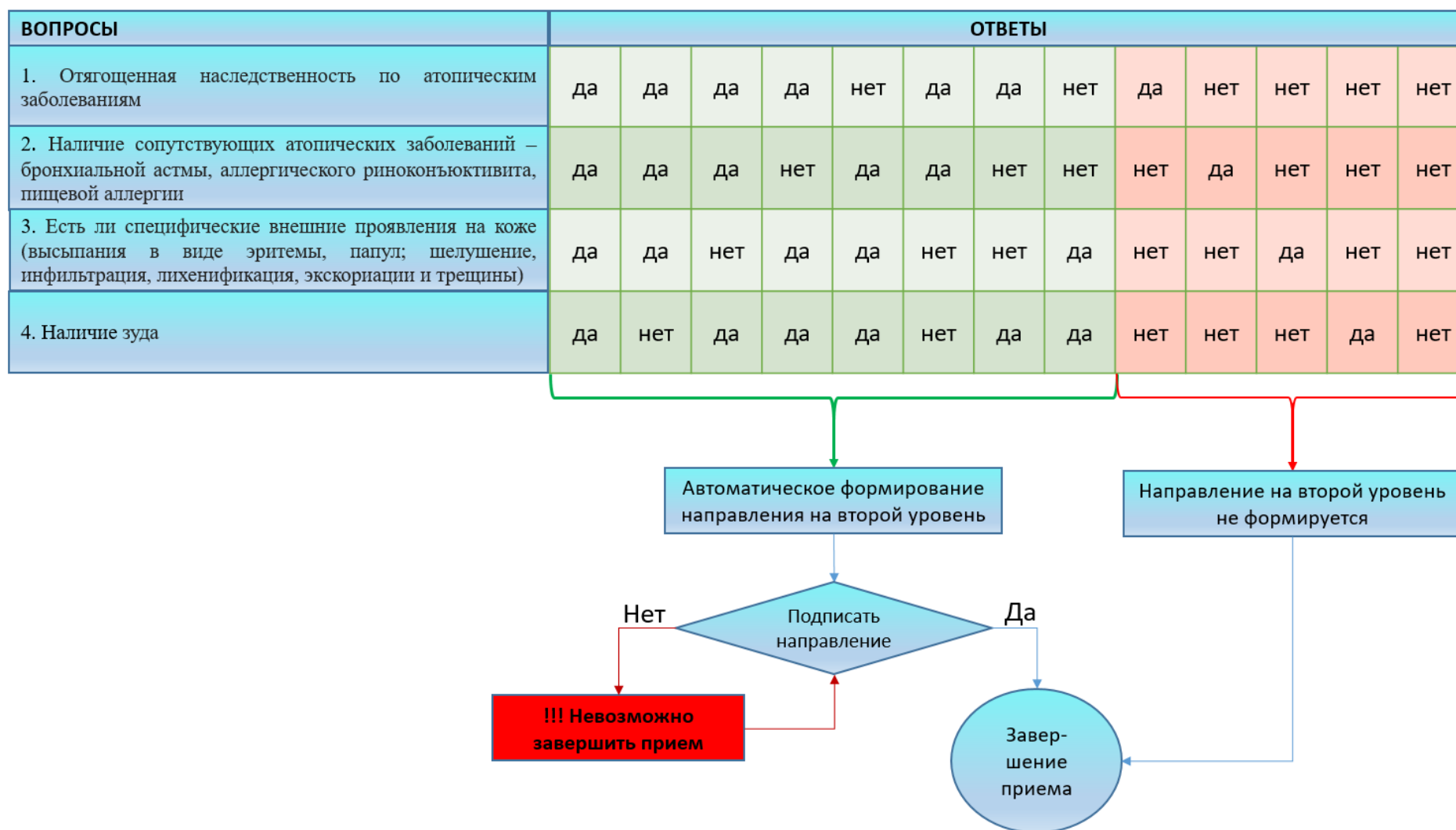


Рисунок 41 – Алгоритм принятия врачебного решения для подтверждения/опровержения предварительного диагноза АтД

Также, как и в случае с верификацией БА, данный алгоритм характеризуется невозможностью завершить прием в ЕМИАС и выйти из карты пациента без подписания педиатром сформированного электронного направления.

При явке на консультацию к аллергологу пациента с предварительным диагнозом АтД в рамках выданного педиатром электронного направления при открытии электронного протокола приема в интерфейсе аллерголога всплывает информационное диалоговое окно с данными вопросника, заполненными педиатром, и его результатами, а также кнопкой «Верифицировать диагноз».

Таким образом, предлагаемая нами к внедрению в ЕМИАС СППВР позволит не только сократить временные затраты педиатра на заполнение медицинской документации в Системе, но и снизить риск попадания в латентную зону пациента с потенциальным диагнозом АтД, что, несомненно, скажется положительно на сроках выявления заболевания и назначения соответствующей терапии.

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

Учитывая важность бесшовной маршрутизации пациента для ранней диагностики заболеваний, предлагаемое нами ниже цифровое решение позволит не только автоматически (посредством МИС) направлять с одного уровня на другой пациента с АтД, но и определять степень тяжести и уровень контроля заболевания.

Несомненно, существующие алгоритмы требуют корректировки для повышения эффективности оказания медицинской помощи и пациентам с АтД.

Для решения данного вопроса нами первоначально рассматривалась возможность внедрения в ЕМИАС простого, валидного и легко понятного инструмента из 7 вопросов – РОЕМ.

РОЕМ изначально был разработан для устранения разногласий между заключением врача о тяжести заболевания и симптомами, сообщаемыми

со стороны пациента в исследованиях [294]. Шкала тяжести АтД РОЕМ основана на оценке пациентами своих ощущений, связанных с симптомами АтД. Подходит для использования в амбулаторной практике, аудите, эпидемиологических исследованиях и клинических испытаниях. Шкала РОЕМ была рекомендована для использования в клинических руководствах, включая те, которые были выпущены NICE. РОЕМ рекомендован инициативой НОМЕ в качестве основного инструмента для измерения симптомов АтД, сообщаемых пациентами.

Система автоматически подсчитывает количество баллов и выставляет степень тяжести АтД: 0–2 балла – чистый или почти чистый; 3–7 баллов – легкая степень; 8–16 баллов – средняя степень тяжести; 17–24 баллов – тяжелая степень; 25–28 баллов – очень тяжелая степень АтД.

Согласно проведенным расчетам в рамках рутинного приема аллерголога, определение степени тяжести по шкале РОЕМ занимает в среднем не менее 3 минут, в связи с чем предлагается альтернативный, более простой вариант, который учитывает количество обострений и продолжительность ремиссий за год [34]. Для определения степени тяжести АтД врачу-аллергологу необходимо выбрать один из трех пунктов (критериев).

В Системе данный алгоритм предлагается реализовать следующим образом.

При явке на прием к аллергологу ребенка по электронному направлению от педиатра с предварительным диагнозом АтД при открытии аллергологом протокола приема в электронной карте пациента сразу же автоматически всплывает диалоговое окно с результатами опроса, 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 22.

Таблица 22 – 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 ≥ 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 выбора критерия 1, который соответствует легкому течению заболевания, диалоговое окно закрывается, аллерголог продолжает вести прием и заполнять электронный протокол осмотра.

В случае выбора критерия 2 или 3, соответствующих среднетяжелому и тяжелому течению заболевания, автоматически формируется диалоговое окно с 4 дихотомическими вопросами, позволяющими оценить наличие/отсутствие контроля заболевания:

1. Есть ли нарушение сна, связанное с АД, в течение последних 7 дней? (выбор да/нет);
2. Были ли серьезные приступы зуда, связанные с АД, в течение последних 7 дней ?(выбор да/нет);
3. Есть ли потребность в использовании ГКС и ингибиторов кальциневрина для наружного применения более 30 г в месяц у детей и более 60 г у подростков старше 15 лет? (выбор да/нет);
4. Оформлялись ли больничные листы в связи с АД или его осложнениями (например, вторичным кожным инфицированием) в течение последних 3 месяцев? (выбор да/нет).

Алгоритм принятия врачебного решения представлен на Рисунке 42.

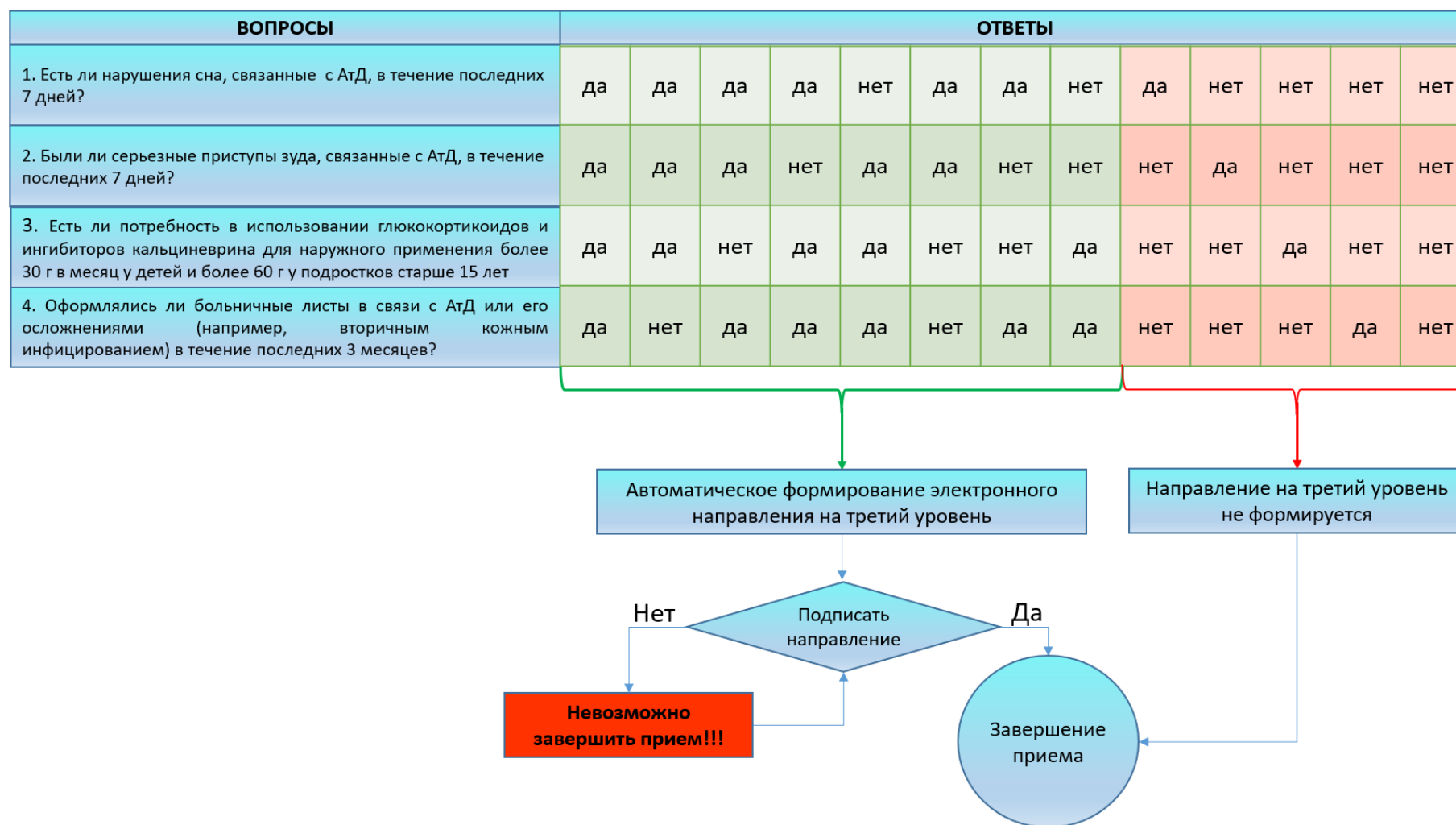


Рисунок 42 – Алгоритм принятия врачебного решения для оценки наличия/отсутствия контроля АтД

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.

В случае внедрения в ЕМИАС предложенного технического решения по формированию предварительного диагноза АтД у детей с использованием СППВР, алгоритм приема пациента и алгоритм формирования электронного направления к врачу второго уровня (аллергологу) посредством Системы будет выглядеть так, как представлено на Рисунке 43.

Таким образом, использование предлагаемого нами решения позволит не только усовершенствовать и упростить процесс диагностики, сократить длительность формирования электронного направления к профильному специалисту (аллергологу) и, соответственно, высвободить время в рамках приема для непосредственного взаимодействия врача и пациента, но и своевременно оценить степень тяжести и уровень контроля заболевания. Все это приведет к снижению рисков поздней диагностики и несвоевременного назначения соответствующей персонализированной терапии пациентам с АЗ.

Для апробации модели эффективности маршрутизации детей к специалистам третьего уровня на рабочей группе из 15 детей с тяжелым течением АтД и БА проведен ретроспективный и проспективный анализ данных электронных медицинских карт.

Критерии включения: дети с тяжелым течением АтД в сочетании с БА. Для определения степени тяжести и уровня контроля АтД и БА использовались в ручном режиме вопросники, представленные в Таблице 22 и на Рисунке 32 соответственно.

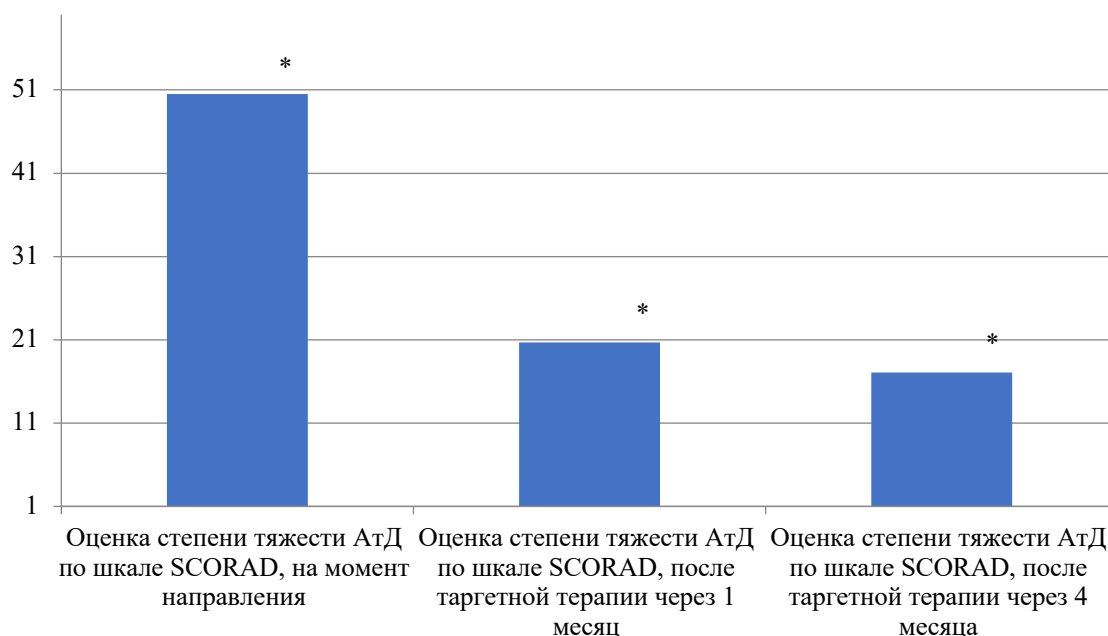
Проанализированы следующие параметры: время от начала тяжелого течения БА и АтД до направления к специалисту третьего уровня, среднее значение SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) и уровня контроля БА Asthma Control Test (ACT) до начала терапии и в динамике через 1 и 4 месяца.



**!!! Невозможность
сохранения протокола и
завершения приема в ЕМИАС**

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, составило 8,2 месяца (3–21 месяца).

Среднее значение SCORAD на момент направления составило $50,467 \pm 8,943$ ($m = \pm 2,309$). Среднее значение SCORAD через месяц после назначения таргетной терапии генно-инженерными биологическими препаратами составило $20,667 \pm 4,806$ ($m = \pm 1,241$). Среднее значение SCORAD через 4 месяца после назначения таргетной терапии генно-инженерными биологическими препаратами – $17,067 \pm 5,946$ ($m = \pm 1,535$) (Рисунок 44).

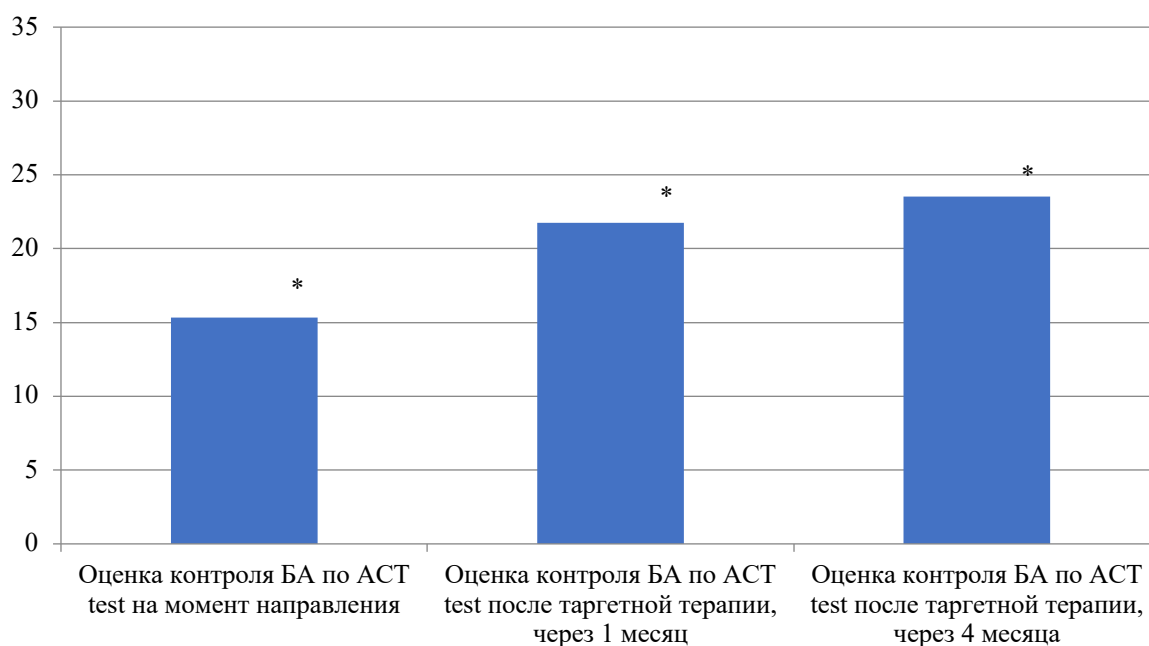


Примечание: Число степеней свободы (f) равно 14. Парный t-критерий Стьюдента равен -15,207 и 19,079. Критическое значение t-критерия Стьюдента при данном числе степеней свободы составляет 2,145 ($p=0,000$)

Рисунок 44 – Динамика кожных проявлений АтД по шкале SCORAD

Среднее значение контроля БА по АСТ на момент направления составило $15,3 \pm 3,41$ ($m = \pm 0,88$). Среднее значение АСТ через месяц после назначения генно-инженерных биологических препаратов составило $21,73 \pm 1,62$ ($m = \pm 0,41$). Среднее значение контроля БА по АСТ через 4 месяца после назначения

генно-инженерных биологических препаратов – $23,53 \pm 1,50$ ($m = \pm 0,38$) (Рисунок 45).



Примечание: 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. $t_{\text{набл}} > t_{\text{крит}}$, изменения признака статистически значимы ($p=0,000$)

Рисунок 45 – Динамика уровня контроля БА по АСТ-тесту

Таким образом, проведенный ретроспективный и проспективный анализ данных электронных медицинских карт 15 детей с тяжелым течением АтД в сочетании с неконтролируемой БА (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 то же время, после подбора и применения таргетной терапии, уже через месяц был достигнут контроль заболевания, который сохранялся в дальнейшем. При использовании предлагаемой модели маршрутизации детей к специалистам третьего уровня риски позднего направления детей с тяжелым неконтролируемым течением АЗ минимизируются.

Иллюстрацией купирования клинических проявлений и достижения контроля у ребенка с сочетанием АтД тяжелого течения и БА (мультиморбидного атопического фенотипа) при персонифицированном подборе таргетной терапии

с учетом коморбидной патологии в реальной практике является клинический пример, представленный в разделе 6.3.

6.3. Клинический пример 4

Девочка К., 14 лет.

Жалобы: на высыпания, кожный зуд, нарушение сна на протяжении длительного времени.

Анамнез жизни: ребенок от 2 беременности, 2 родов. Роды на 38 неделе срочные, самостоятельные. По Апгар 7–9 баллов. Вес при рождении 3150 г, рост 52 см. Профилактические прививки проведены по национальному календарю, без патологических реакций. Перенесенные заболевания: ОРИ, аденоидит, ветряная оспа, острые бронхиты.

Наследственность по атопии: у отца БА, поллиноз.

Анамнез болезни: с 3 месяцев первые кожные высыпания на фоне грудного вскармливания, связанные с непереносимостью белка коровьего молока. Мама соблюдала безмолочную диету. Отмечались эритематозно-сквамозные высыпания на лице, груди, животе, нижних конечностях. С 3 до 8 лет высыпания практически не беспокоили, но отмечалась сухость кожи. С 2018 г. резкое ухудшение кожного процесса с непрерывно-рецидивирующим течением, с частым вторичным инфицированием – буллезным импетиго.

В последние 2 месяца выраженное обострение дерматита с вторичным инфицированием, торпидное к терапии топическими стероидами и антибактериальными препаратами с нарушением общего самочувствия из-за интоксикации, выраженного зуда, нарушающего сон и дневную активность. Не может посещать школу из-за распространенного кожного процесса, зуда.

С 6 лет частые обструктивные бронхиты при ОРИ до 4-х в год, в период поллиноза в весенние месяцы. В возрасте 12 лет верифицирован диагноз БА, назначена базисная терапия салметерол/флутиказон 25/125 мкг по 1 ингаляции 2 раза в день, на фоне которой достигла контроля заболевания. При попытке

коррекции терапии (снижение дозы ингаляционных ГКС) отмечается потеря контроля БА, в связи с чем ребенок остается на данной терапии по настоящее время.

Осмотр и обследования: Физическое развитие в норме. Состояние тяжелое по заболеванию (АтД). Самочувствие нарушено из-за выраженного зуда кожи, нарушения сна.

В зеве фолликулярная гипертрофия задней стенки глотки. Лимфатические узлы шейные, подчелюстные, подмышечные, паховые 5–10 мм, безболезненные. Над легкими дыхание проводится по всем полям, везикулярное, хрипов нет, выдох удлинен. По остальным органам и системам без особенностей.

Локальный статус: на коже распространенный хронический процесс – на лице, шее, груди, животе, спине, бедрах, в локтевых и подколенных сгибах, запястьях, кистях полиморфные высыпания: инфильтрация, эритродермия, фиброзные папулы, пустулы, эрозии, трещины, гнойно-геморрагические корки, мелко-пластинчатое шелушение, лихенификация.

Оценка ФВД: ОФВ₁ 109%, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) 114%, ОФВ₁/ФЖЕЛ 97% – параметры бронхиальной проходимости в пределах нормы. Проба с салбутамолом положительная (прирост по ОФВ₁ 12% и 210 мл).

Рентгенограмма органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных изменений теней не выявлено. Тень средостения не расширена. Корни легких структурны. Легочный рисунок усилен. Контур диафрагмы четкие, синусы свободные.

ЭКГ: синусовый ритм. Вертикальная электрическая ось сердца. ЧСС – 82 удара в мин.

Эозинофилы крови исходно: 6% (654 кл/мкл). Общий IgE – 1460 МЕ/мл (норма до 100 МЕ/мл). Специфические IgE – смесь бытовых аллергенов 4 класс; пыльца деревьев 6 класс; эпителий кошки 3 класс; эпителий собаки; пыльца злаковых трав; сорных трав; грибковые аллергены – отрицательно.

Выставлен диагноз: Атопический дерматит, распространенная форма, тяжелое течение. Вторичная пиодермия (буллезное импетиго).

Бронхиальная астма, атопическая, среднетяжелое течение, медикаментозный контроль.

Лечение и результаты: с учетом сочетания БА и тяжелого течения АД (на фоне постоянно проводимой комплексной терапии), приводящего к снижению КЖ пациентки и нарушения социализации ребенка, решено было назначить генно-инженерную терапию Дупилумаб 600 мг однократно, затем 300 мг подкожно 1 раз/2 недели.

Однако, начало терапии было отложено, так как на протяжении длительного времени (последние 2 месяца) отмечалось выраженное обострение АД, которое сопровождалось обширными участками вторичного инфицирования, торпидное к терапии топическими стероидами и антибактериальными препаратами. Девочка была госпитализирована, отменили макропен (который ребенок получал на протяжении последних 2-х месяцев по 400 мг 2 раза в день без эффекта). Терапия в отделении: диета, левоцетиризин, хлоропирамин внутримышечно 3 дня, преднизолон внутримышечно и внутривенно 1 мг/кг; наружно раствор метиленовый синий и эмоленты. Назначен циклоспорин на 14 дней. В результате проведенной терапии проявления вторичного инфицирования были купированы и ребенку начата терапия дупилумабом.

Через 2 месяца терапии: кожные проявления купированы (Рисунок 46), продолжает наружную терапию эмолентами, потребности в наружной терапии топическими стероидами нет. Течение астмы контролируемое, потребности в бета-2 агонистах нет (на фоне постоянно проводимой базисной терапии). Школу посещает.

Эозинофилы через 2 месяца терапии: 4% (468 кл/мкл).

Оценка ФВД: параметры бронхиальной проходимости в пределах нормы.

Заключение: ребенок направлен на третий уровень (стационар) и согласно основным программным документам (Клинические рекомендации по АД и БА, рекомендации GINA) осуществлен персонифицированный выбор биологического

препарата для лечения больных с тяжелым, неконтролируемым течением АД в сочетании с персистирующей БА, с учетом индивидуальных характеристик пациентов, их индивидуальных целей и совместного принятия решений. На фоне назначенной терапии удалось стабилизировать кожный процесс и сохранить контроль БА.

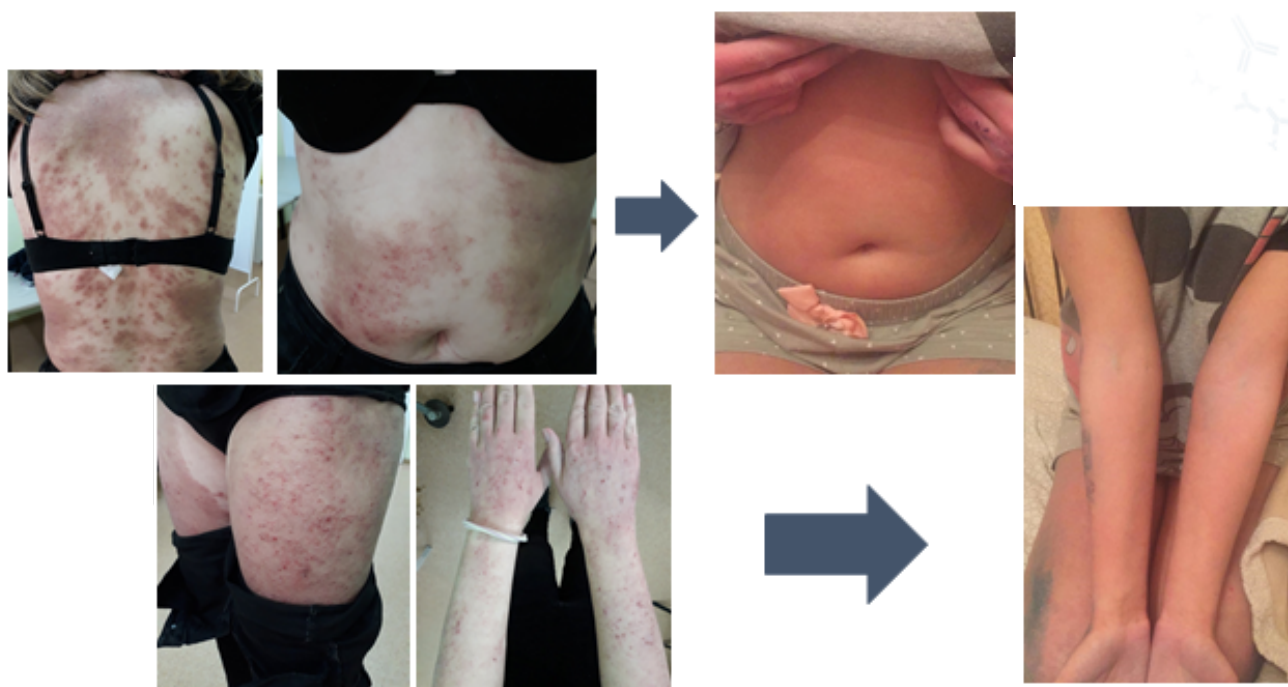


Рисунок 46 – Состояние кожных покровов пациентки В. до инициации терапии и через 2 месяца

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

Диагноз ХК выставляется на основании жалоб пациента и визуального осмотра кожных покровов, так как характерным для данного заболевания являются специфические проявления – волдыри (уртикарии), которые не имеют характерной локализации и сопровождаются зудом или жжением [22].

В настоящее время процесс постановки диагноза ХК организован по аналогии с процессами диагностирования других АЗ.

Педиатр на приеме фиксирует жалобы пациента и, основываясь на полученной информации, принимает решение о постановке предварительного диагноза ХК, после чего имеет возможность направить такого пациента на консультацию к врачу-аллергологу на один из следующих (второй или третий) уровней системы здравоохранения, заполнив соответствующие формы в ЕМИАС.

Подробно процесс заполнения протокола осмотра пациента с подозрением на наличие АЗ в электронной медицинской карте и процесс создания соответствующих форм электронных направлений посредством функциональных возможностей ЕМИАС рассмотрен в Главе 4 настоящей работы.

С целью оптимизации и повышения эффективности процесса приема пациентов с потенциальным диагнозом ХК нами предлагается к внедрению в ЕМИАС дополнительный цифровой блок – СППВР.

Во время заполнения электронного протокола приема при выборе в Системе соответствующего предварительного диагноза на экране автоматически будет появляться диалоговое окно с четырьмя дихотомическими вопросами:

1. Есть ли специфические внешние проявления на коже (высыпания в виде волдырей, и/или отеков? (выбор да/нет);
2. Имеющиеся высыпания могут появляться и исчезать самостоятельно? (выбор да/нет);
3. Наличие зуда? (выбор да/нет);
4. Длительность симптомов более 6 недель? (выбор да/нет) [22].

На Рисунке 47 представлено дерево принятия врачебного решения для пациентов с ХК. 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 ХК, а также риск оставления в латентной зоне пациентов с ХК.

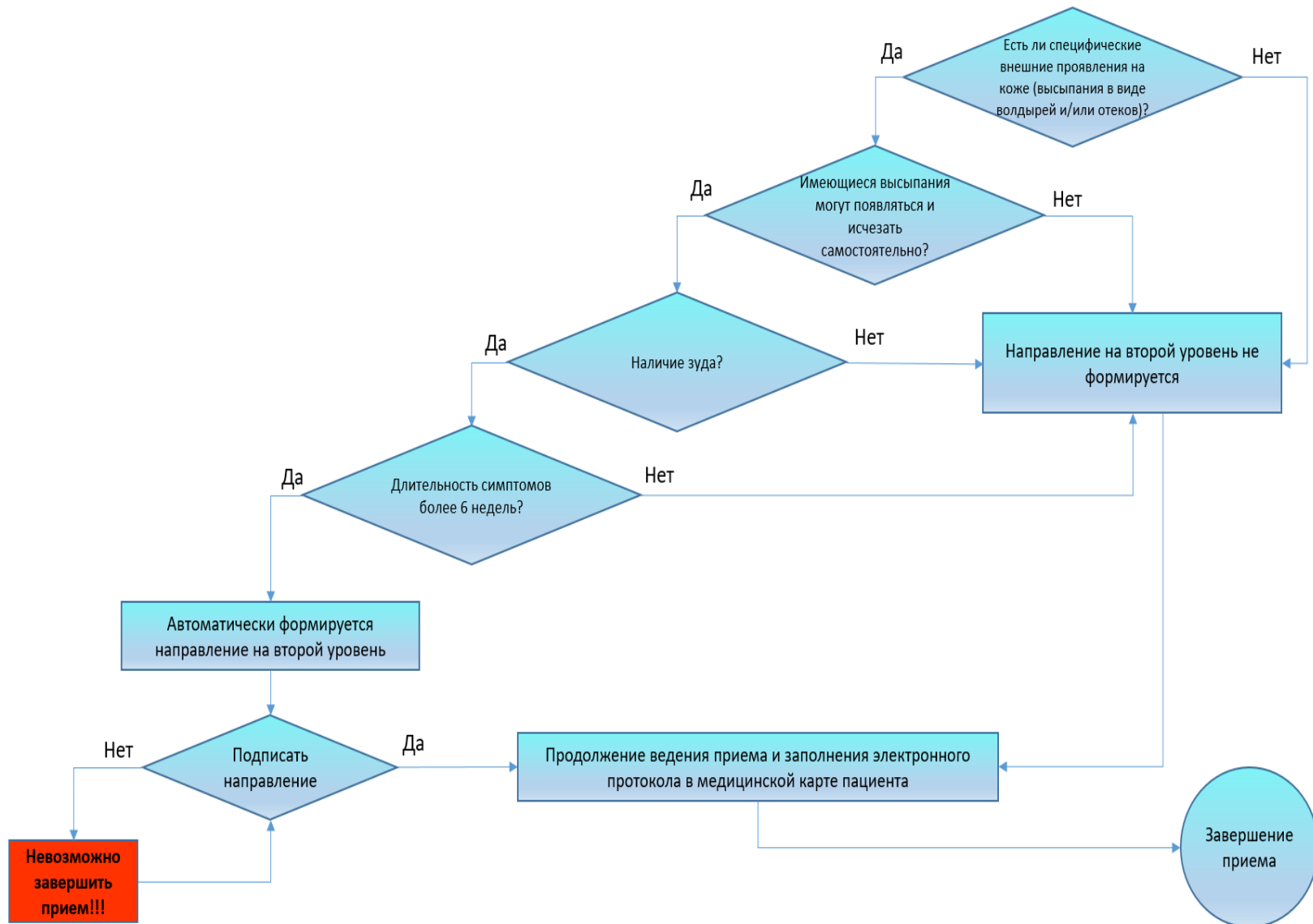


Рисунок 47 – Дерево принятия решений для постановки предварительного диагноза ХК

6.5. 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 ХК на второй уровень к врачу-аллергологу.

В настоящее время мобильное приложение и desktop-версия ЕМИАС предусматривает как возможность дистанционной записи к врачу, в том числе по выданному ранее электронному направлению, так и предварительное анкетирование пациента о симптомах заболевания. В отношении АЗ у детей подобные вопросники не внедрены.

Вместе с тем, для определения степени тяжести (активности) ХК, аллергологи-иммунологи применяют Индекс активности крапивницы (Urticaria Activity Score 7, UAS7). Данный индекс был разработан с целью оценки активности течения ХСК за прошедшие 7 дней.

С целью оптимизации процесса и сокращения времени, затрачиваемого врачом-аллергологом для оценки активности ХК, 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 (Таблица 3).

Значения могут варьировать от 0 до 21 балла в неделю для зуда и от 0 до 21 в неделю для количества волдырей. Общее значение UAS7 за неделю может составлять от 0 до 42 баллов. После внесения пациентом данных о количестве баллов, система автоматически анализирует количество баллов и оценивает тяжесть течения крапивницы: тяжелое течение ХК соответствует

28–42 баллам; средней степени тяжести – 16–27 баллам; легкой степени – 7–15 баллам; 0 – отсутствие симптомов [22].

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 ХК и начале заполнения протокола приема, в интерфейсе аллерголога автоматически всплывает информационное диалоговое окно с результатами вопросника, заполненного педиатром и предварительным диагнозом. Данное диалоговое окно закрывается нажатием кликабельной кнопки «Заккрыть», после чего в автоматическом режиме всплывает информационное окно с результатами опроса пациента по шкале UAS7. Данное диалоговое окно закрывается с использованием кликабельной кнопки «Заккрыть».

При явке на прием к аллергологу пациента с подтвержденным диагнозом ХК 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 СППВР, по предлагаемому алгоритму, самостоятельно определяет степень тяжести заболевания в зависимости от количества баллов. Данное диалоговое окно закрывается с использованием кликабельной кнопки «Заккрыть», после чего 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) (Таблица 4). 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 [22].

Ранее данный тест применялся для оценки контроля над течением крапивницы только у взрослых, однако недавнее исследование С. Prosty et al. (2022) подтвердило возможность применения данного вопросника у детей [306, 318]. Вопросы касаются контроля симптомов болезни, влияния на качество жизни, эффективности лечения, общего контроля заболевания. Каждый ответ на вопрос оценивается в баллах от 0 до 4.

После заполнения вопросника аллергологом, предлагаемая нами СППВР, обрабатывает полученные данные по следующему алгоритму:

1. Если по результатам заполнения вопросника аллергологом сумма баллов по UCT ≤ 11 баллов, что свидетельствует о неконтролируемом течении ХК [111, 160, 230], то СППВР 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 БА и АтД.

Алгоритм бесшовной маршрутизации и определения степени тяжести и контроля ХК визуализирован в схеме, представленной на Рисунке 48.

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

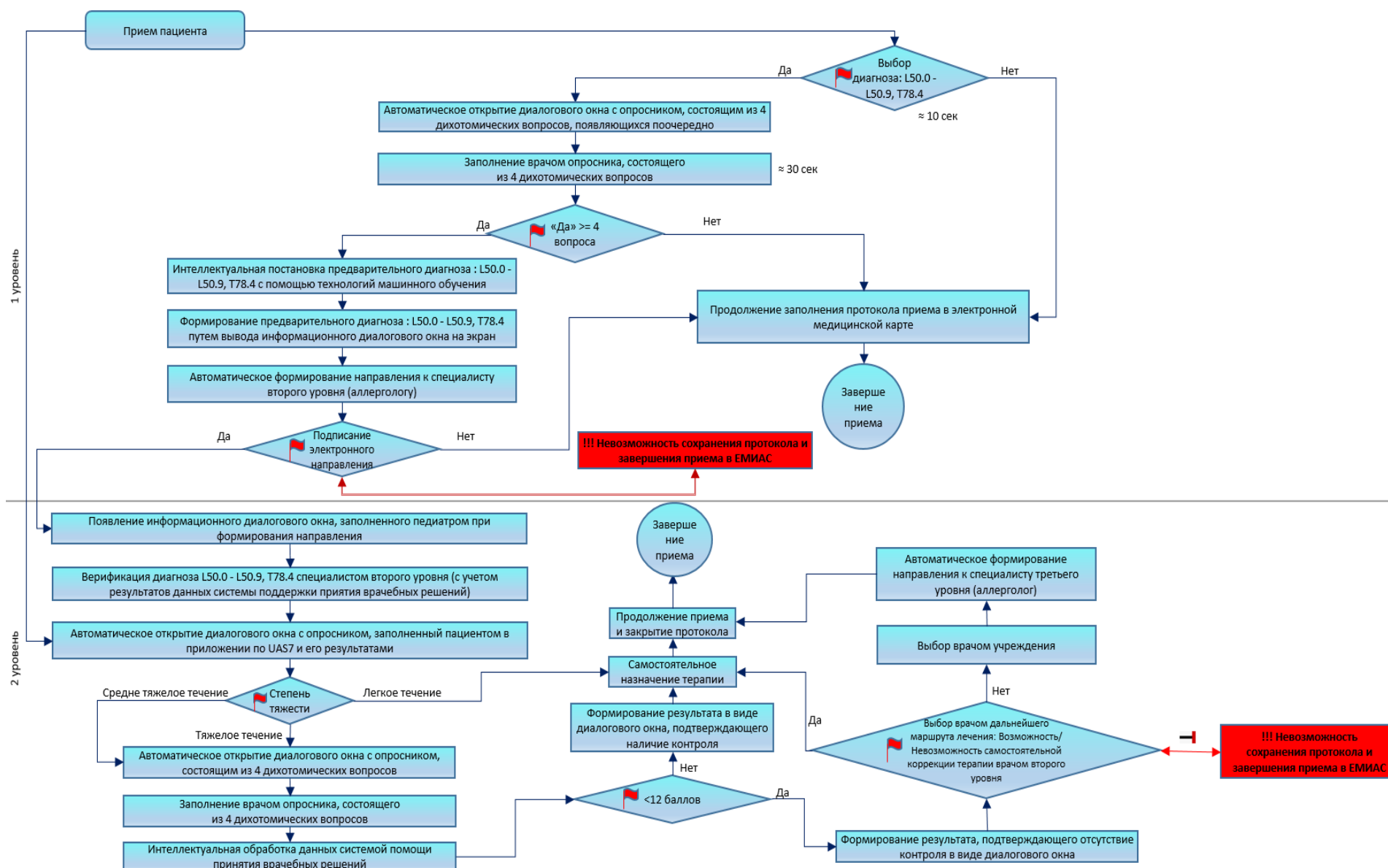


Рисунок 48 – Алгоритм бесшовной маршрутизации и определения степени тяжести и контроля ЖК

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнение результатов исследования по БА с данными литературы.

Точные сведения о реальной распространенности и инцидентности — об истинном количестве больных конкретными возрастными категориями с подтвержденным АЗ — являются необходимым слагаемым успеха для оказания качественной медицинской помощи детям. При этом, с одной стороны, такие данные отражают эффективность уже применяемых диагностических алгоритмов, а с другой — абсолютно зависимы от использующихся эпидемиологических подходов — процедур и инструментов фиксации и анализа сведений о заболеваемости.

Трудности в диагностике АЗ связаны в том числе и с тем, что они являются клиническими, основанными на характерных жалобах клинических симптомов и данных анамнеза [18, 35, 56]. С другой стороны, для таких заболеваний, в том числе и БА, характерны определенные отличия проявлений в разные возрастные периоды, что также усложняет диагностику [56, 157]. Особенно актуальной задачей является своевременность выявления АЗ на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи (первом уровне системы здравоохранения), поскольку именно педиатры поликлиник первыми сталкиваются с пациентами из группы риска по реализации этих заболеваний, в том числе и БА. Отсроченная диагностика может повлиять на прогноз и увеличить время до достижения контроля заболевания [67, 74].

По данным Национальных центров по контролю над заболеваниями и профилактике, в США в 2021 г. распространенность текущей БА составила: 1,9% среди детей от 0 до 4 лет, 7,5% среди 5–11-летних, 8% среди 12–15-летних и 9,5% среди 15–17-летних детей [238, 317]. Исследование первой фазы Глобальной сети по астме (Global Asthma Network, GAN) с использованием методологии ISAAC, включившее 101 777 детей (6–7 лет) в 44 центрах в 16 странах и 157–784 подростка (13–14 лет) в 63 центрах в 25 странах (кроме Российской Федерации) показало, что текущая заболеваемость для БА составила среди детей 6–7 и 13–14 лет 9,1 и 11,0% соответственно [276]. В Европейском союзе, по данным

на 2019 г., БА выявлена у 17,79% детей в группе 5–9 лет, 16,07% в группе 10–14 лет и 11,54% в группе 15–19 лет. При этом астмоподобные симптомы в данных группах наблюдались у 23,35%, 25,41% и 19,69% соответственно [13, 185].

По данным официальной статистики, в 2019 г. в Российской Федерации распространенность БА в возрастных группах 0–14 и 15–17 лет составила 0,97% и 2,04% соответственно [12]. В 2021 г. распространенность астмы и астматического статуса среди детей Российской Федерации в возрасте 0–14 и 15–17 лет составили 0,89% и 1,87% соответственно. В г. Москве по официальным данным за 2021 г. распространенность БА среди детей в возрасте до 14 лет составила 0,73%, в возрасте 15–17 лет – 2,17% [63, 64]. При этом, неоднократно и убедительно показано, что распространенность АЗ, в том числе и БА, по данным официальной статистики ниже реальных показателей [53, 75]. Так, по результатам клинико-эпидемиологического исследования GA²LEN (сплошного анкетирования и выборочного комплексного обследования), проведенного среди подростков 15–18 лет в 2008–2009 гг. с участием двух центров Российской Федерации (гг. Москва и Томск), истинная распространенность аллергических болезней существенно ниже встречаемости симптомов — в 4 и 3,2 раза, меньше «текущей заболеваемости» — в 1,4 и 2,8 раза и одновременно значительно выше официальных статистических показателей — в 2 и 20,8 для астмы и АР соответственно [53].

Таким образом, на сегодняшний день, сохраняются и стабильно низкие официальные цифры распространенности БА в России (которые значимо ниже как официальных общемировых данных, так и данных из отечественных исследований, выполненных по стандартному эпидемиологическом протоколу) и расхождение показателей астмоподобных симптомов и диагностированной БА.

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 I этапе задачи был проведен анализ установленных диагнозов БА и своевременности постановки диагноза у детей в условиях АПЦ. Проанализировано сочетание БА у детей с другими АЗ 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. По данным ФСН №12, среди 98 499 детей, прикрепленных к АПЦ, количество детей с верифицированным диагнозом БА (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%). Медиана возраста детей с впервые выставленным (верифицированным) диагнозом БА в 2020 г. составила 9,9 лет, в 2021 г. — 10,3 года, в 2022 г. — 12 лет; при этом во всех АПЦ количество выставленных диагнозов в разные годы значимо не отличалось.

Далее, 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 397 детей, которым диагноз БА был впервые выставлен в 2022 г. Медиана возраста детей составила 12,0 [9,0; 14,9] лет, из них девочек 103 (26%), мальчиков 294 (74%). 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%).

При анализе данных анамнеза сформированной когорты было установлено, что отягощенная наследственность по atopическим заболеваниям (АР, АтД, БА) по материнской линии выявлена у 34%, по линии отца – 18%, у обоих родителей – 9% и не отягощена у 7% детей.

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 пылевым 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 БО возникли в возрасте 3-х лет [1;7]. Однако диагноз БА у этих детей верифицирован в возрасте 12,0 [9,0; 14,9] лет.

Это коррелирует с данными разных авторов. Например, в проведенном исследовании особенностей медицинского наблюдения за детьми с БА на амбулаторном этапе в Иркутской области было показано, что срок между появлением первых симптомов и постановкой диагноза БА составил 0–11 лет, в среднем $2,1 \pm 1,3$ года. Только у 66% детей с БА диагноз был установлен в течение первого года после появления симптомов; а у 9% правильный диагноз устанавливался лишь через 5 и более лет [10].

Результаты углубленного анализа когорты детей с БА, которым диагноз впервые был выставлен в 2022 году, показали, что у детей с проявлениями БО, отягощенной наследственностью по АЗ, наличием сенсibilизации к различным аллергенам период от момента первых симптомов до установки окончательного диагноза БА 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 АЗ. 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 АЗ в общей популяции, включая детей, играет мультиморбидность — наличие у одного пациента одновременно нескольких диагнозов БА, АР, аллергического конъюнктивита, АтД). Фиксация всех диагнозов в данном случае осуществляется не всегда, и пациент «находится» на диспансерном наблюдении/статистически «учитывается» лишь по одному из диагнозов [13, 39].

В качестве выявления вероятной причины гиподиагностики БА и некорректного учета АЗ, в соответствии с дизайном работы, было проведено ретроспективное одномоментное исследование и анализ 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.

Результаты: наиболее часто БА сочетается с АР (в 18% случаев), и при этом отмечается постепенное нарастание показателей до 18 лет (с 9,1 до 19%). Сочетание БА и АтД практически одинаково у детей всех возрастных групп (3,5%), однако незначительно выше у детей первых 5 лет жизни [39].

Данные о сочетании БА и других АЗ в разные возрастные периоды имеют и некоторые особенности. Так, в возрасте до 4 лет БА сочетается с АР и АтД, с 5 до 9 лет — АтД становится меньше, но появляется поллиноз, и далее эта тенденция сохраняется до 18 лет. Таким образом, показано, что наибольшее сочетание БА с другими АЗ отмечено у детей старшего возраста.

Полученные результаты анализа сочетания АЗ в разные возрастные периоды у пациентов с БА могут являться вероятной причиной гипо и/или отсроченной диагностики и некорректного отражения АЗ в статистических формах учета. Кроме того, в аллергологии существуют заболевания, которые могут маскироваться схожими клиническими проявлениями и диагностика которых требует нестандартного подхода. К таким нозологиям относится НАО, для верификации

диагноза которого требуется в том числе углубленное генетическое обследование с последующим анализом патогенности обнаруженных мутаций.

Результаты исследования НАО с применением полногеномного секвенирования и биоинформатического анализа *in silico*. АО, в том числе и в сочетании с проявлениями крапивницы, довольно широко распространены у детей, и практически любой специалист с той или иной частотой сталкивается с данной патологией. Традиционно эти пациенты в первую очередь попадают на прием к педиатру. При сборе анамнеза и первичном осмотре нужно проводить дифференциальную диагностику с заболеваниями, имеющими схожие клинические проявления и имитирующими АО (псевдоангиоотеки): синдром Мелькерссона-Розенталя, гипотиреоз (микседема), синдром верхней полой вены, анасарка и гипопропротеинемические отеки. В этом случае основным признаком является длительность АО: если отек сохраняется более нескольких суток, то диагноз АО менее вероятен [41, 312]. АО в зависимости от медиатора классифицируются как брадикинин-опосредованные или гистамин-опосредованные. Чрезвычайно важно дифференцировать медиатор АО не только потому, что терапевтические опции различны, но и потому, что брадикинин-опосредованный АО может быть опасным для жизни и из-за жизнеугрожающей локализации (особенно в области гортани), и из-за отсутствия эффекта от традиционной медикаментозной терапии антигистаминными препаратами и ГКС. Одним из АО, в патогенезе развития которого участвует брадикинин, является НАО [37, 166, 286].

НАО – это редкое заболевание, при котором время от первого проявления (атаки) до верификации диагноза составляет в среднем 13,5 лет. НАО – генетически детерминированное заболевание, характеризующееся повторяющимися отеками, поражающими подкожные и/или подслизистые слои ткани, лицо, губы, шею, конечности, ротовую полость, кишечник и/или гортань. В последнем случае заболевание становится опасным для жизни. Наиболее трудным в диагностике является НАО с нормальным количественным и функциональным уровнем С1-ингибитора с мутациями в генах *F12*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNG1*, *MYOF*, *HS3ST6*.

В настоящее время в существующих клинических рекомендациях для первичной диагностики НАО или для выявления рисков НАО разработаны диагностические ориентиры для врачей первичного звена (в нашем случае педиатров) [38]. При наличии таких характерных клинических проявлений необходимо максимально быстро осуществить маршрутизацию пациента к аллергологу-иммунологу (специалисту второго уровня здравоохранения). На следующем этапе (на втором уровне здравоохранения) аллерголог-иммунолог осуществляет дальнейший диагностический поиск, включающий лабораторное, и при необходимости, генетическое исследование.

Современная классификация НАО основана на данных клинико-лабораторных методов исследования и изменениях в различных генах: НАО с дефицитом С1-ингибитора (НАО I типа, НАО II типа) и НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора [37]. Диагноз НАО I и II типа подтверждается, биохимическим исследованием показателя системы комплемента – ингибитора С1-эстеразы: диагностически значимое снижение уровня С1-ингибитора и/или его функциональной активности (более чем на 50% от нормы). На втором уровне выполнение молекулярно-генетического обследования необязательно, но обнаружение причинно-значимой мутации в гене *SERPING1* также подтверждает диагноз [38, 287]. Однако для верификации диагноза НАО у детей в возрасте до 12 месяцев, определение количества и функциональной активности С1-ингибитора имеет низкую диагностическую ценность: могут определяться как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты. Поэтому, у детей раннего возраста, «золотым стандартом» диагностики становится генетическое исследование. Данное тестирование должно проводиться у всех детей, находящихся под угрозой развития НАО, потому что выявление мутаций при бессимптомном течении заболевания впоследствии позволит своевременно инициировать профилактическое лечение [32]. При НАО I или II типа отмечаются мутации различной локализации в гене *SERPING1*: при С1-ИНГ-НАО I типа мутации отмечаются на всем протяжении гена, что приводит к низким концентрациям С1-ингибитора в крови [32, 293, 320] в то время как при

C1-ИНГ-НАО II типа мутации включают замещение отдельных аминокислот, что ведет к сниженной активности фермента при нормальном или повышенном уровне концентрации C1-ингибитора [32, 295]. НАО с нормальным уровнем C1-ингибитора распространенность которого была оценена как менее 1:100 000, представляет собой заболевание с характерной клинической картиной при нормальных уровне и функциональной активности C1-ингибитора [195, 196]. Безусловно, наибольшие трудности и нестандартный подход к диагностике вызывает верификация диагноза НАО с нормальным уровнем C1-ингибитора. В отличие от НАО I и II типа, при НАО с нормальным уровнем C1-ингибитора отсутствуют мутации в гене *SERPING1*, а развитие заболевания определяется мутациями в ряде генов, участвующих в активации калликреин-кининовой системы, что еще более усложняет диагностический поиск [143]. Такие мутации обнаружены в генах *F12*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNIG1*, *MYOF*, *HS3ST6* [129, 235]. Во многих семьях с четко установленным наследственным характером АО отсутствуют идентифицированные на сегодняшний день генетические мутации – этот вариант расценивают как НАО неизвестной природы.

Таким образом, для пациентов с клиническими проявлениями НАО и снижением уровня или функциональной активности C1-ингибитора в плазме в качестве первоначального скрининга, перед скринингом на точечные мутации, рекомендуют поиск протяженных делеций/дупликаций. При отсутствии позитивных результатов такого анализа осуществляют поиск точечных замен, а также коротких делеций/инсерций, в кодирующих экзонах и на границах экзон-интрон гена методом секвенирования по Сэнгеру. Если в указанных регионах не удастся выявить мутации, образец направляют на поиск известных мутаций в генах *F12*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNIG1*, *MYOF*, *HS3OST6*. Использование секвенирования по Сэнгеру, а также методов таргетной аллель-специфичной ПЦР и гибридизации позволяет выявлять в известных генах мутации, которые описаны как связанные с развитием НАО. Однако выявление новых генов, связь заболевания с которыми возможна, такими методами мало осуществимо. При отсутствии выявленных известных мутаций в таких генах пациенту может быть назначено

полногеномное или полноэкзомное секвенирование. Полногеномное секвенирование – секвенирование нового поколения или высокопроизводительное секвенирование следующего поколения, в отличие от секвенирования по Сэнгеру, позволяет осуществлять массовое параллельное прочтение огромного количества фрагментов ДНК одновременно и установить последовательность всех экзонов или даже всего генома по сравнительно низкой стоимости. Кроме того, технология массового параллельного секвенирования позволяет анализировать несколько десятков образцов за один запуск [152, 180]. Пропускная способность секвенирования геномного масштаба для исследования генов хорошо известна [280], и эта технология все больше и больше применяется в качестве диагностического инструмента у детей с подозрением на наличие моногенного заболевания [124]. С использованием этих методов только за последние годы была установлена взаимосвязь мутаций в генах, ответственных за реализацию НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора, описанных выше [3, 72, 148, 166, 176, 192, 193, 319].

С появлением секвенирования нового поколения постоянно увеличивается число вновь идентифицированных миссенс-мутаций, в связи с чем бывает трудно интерпретировать их патогенетическую значимость, поскольку не все мутации изменяют структуру и/или функцию белка. Более того, даже в случае изменений возможны различные последствия для тех или иных заболеваний [213]. До проведения исследований невозможно классифицировать вновь выявленные мутации как патогенетически значимые или нейтральные из-за отсутствия информации об их функциональных и фенотипических проявлениях. Поэтому, главной задачей становится не выявление новых мутаций, а их интерпретация. Решением проблемы явилось совершенствование вычислительных методов и разработка инструментов, позволяющих осуществлять предварительное прогнозирование влияния новых полиморфных вариантов на стабильность, структуру и функцию белка, скрининг патогенетической значимости мутаций на основе анализа *in silico* [206, 207]. Использование такого подхода позволяет получить данные о новых мутациях в различных генах, благодаря чему появляется

возможность повысить точность диагностики генетически детерминированных заболеваний и приблизиться к пониманию патогенеза. Поскольку различные способы прогноза могут давать противоречивые результаты [206, 207], для анализа необходимо применение одновременно нескольких методов, баз данных и веб-ресурсов.

Таким образом, хотя потенциально каждая мутация может оказаться патогенетически значимой для развития НАО, необходим дополнительный анализ, позволяющий оценить потенциальную патогенетическую значимость впервые выявленных мутаций. Для первичного выявления новых мутаций в генах, связь которых с НАО известна, а также для генов, для которых такая связь не описана, на помощь могут прийти методы биоинформатического анализа, позволяющие оценить потенциальную патогенетическую значимость выявленных вариантов *in silico*.

На II 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 С1-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 С1-ингибитора с отсутствием изменений в гене *SERPING1* для изучения мутаций в генах, ответственных за НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора и их потенциальной патогенностью.

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) [3]. 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 желудочно-кишечного тракта (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 [3].

Анализ образцов, полученных от двух **не родственных пациентов, 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>) [266].

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 [131]. 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 [110].

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, 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.

Таким образом, эти результаты подчеркивают предположительно патогенную природу мутации и подчеркивают необходимость ее будущих углубленных клинических исследований.

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.

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.

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. 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 высококонсервативном 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.

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.

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 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. 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. 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. 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 [72].

Учитывая, что методы *in silico* открывают новые возможности оценки патогенетической значимости мутаций, применение биоинформатического анализа может способствовать детальному исследованию НАО. 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 [3].

Анализ и обсуждение возможности использования функционала МИС для оценки /мониторинга заболеваемости аллергических болезней у детей. Традиционным источником информации для изучения заболеваемости в России

является форма ФСН №12, сведения из которой проанализированы на I этапе исследования.

В то же время, национальным проектом «Здравоохранение» цифровизация определена как одна из основных задач [75]. В настоящее время продолжается активное внедрение 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 — ЕМИАС [57, 165]. Для медицинских работников ЕМИАС — необходимый инструмент ежедневной клинической практики, для исследователей — перспективный ресурс, база демографических, анамнестических, лабораторных данных. В то же время использование различных медицинских информационных систем здравоохранения в качестве ресурса эпидемиологических сведений имеет ряд ограничений, например техническую несовместимость, в результате которой медицинские работники испытывают трудности при обмене файлами [9, 57], отличающийся/сложный веб-дизайн интерфейса [149, 163], особенности требований к обеспечению безопасности данных [103, 285], различную функциональность [217, 252], недостаточную профессиональную поддержку [162, 247], ограничения доступа в систему (например, удаленного) [102, 149], низкое качество внесенных данных [154, 302]. Большинство указанных проблем возникают вследствие несоблюдения стандартов, процедур и пользовательских рекомендаций [112].

Лишь в небольшом количестве публикаций, размещенных в базе Российского индекса научного цитирования, указано на использование возможностей ЕМИАС для извлечения дополнительных сведений и их анализа [26, 46, 58, 86, 90]. Единичные публикации содержат результаты анализа причин смертности, продолжительности жизни при отдельных нозологиях [66, 84]. Кроме того, по данным литературных источников, функционал и возможности медицинских

информационных систем, в частности ЕМИАС г. Москвы, как инструмента ранней диагностики, мониторинга контроля аллергической патологии, а также в качестве источника эпидемиологической информации АЗ у детей не исследовался. Не проводился сравнительный анализ с данными формы ФСН №12.

Таким образом, определение потенциала использования ЕМИАС в качестве оптимальной системы статистического учета эпидемиологических сведений и инструмента оценки/мониторинга аллергических болезней у детей стало основанием для проведения последующих этапов нашей работы.

Для анализа возможных причин выявленных на первом этапе низких цифр по заболеваемости (по обращаемости) по АЗ 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 ЕМИАС (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.

Был проведен ретроспективный одномоментный анализ электронной медицинской документации из ЕМИАС пациентов детского возраста, прикрепленных к двум АПЦ одного округа г. Москвы (выборка 60 851 ребенок, все дети, прикрепленные к указанным АПЦ); подробно изучена электронная медицинская документация пациентов с АЗ, 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); (таблицы 1 и 2 из ФСН № 12).

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 БА составило 619. Заболеваемость детей аллергическими болезнями в зависимости от возраста по ФСН № 12 (от общего числа детей данного возраста) составила: БА 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%; АтД 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%; АО 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. Наибольшее количество пациентов с аллергическими нозологиями отмечено: АР в возрасте 10–14 лет; АтД в возрасте 5–9 лет; БА 10–14 лет; крапивница 5–9 и 10–14 лет; пищевая аллергия 5–9 лет.

По данным ЕМИАС двух АПЦ, в реестр наблюдения аллерголога-иммунолога было включено 1 444 ребенка с различными аллергическими болезнями. При этом в реестр ЕМИАС профильного специалиста аллерголога-иммунолога не включена такая нозология, как БА; отсутствуют диагнозы, соответствующие пищевой аллергии (L27.2 — дерматит, вызванный съеденной пищей и T78.1 — другие проявления патологической реакции на пищу). Пациенты с диагнозом БА 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 БА составило 619. В то же время, количество детей с БА, наблюдаемых педиатром (по данным реестра этого специалиста в ЕМИАС), составило 537. При этом в системе ЕМИАС из 537 детей с диагнозом БА 91 ребенок все же числился в реестре наблюдения аллерголога, но только по причине наличия коморбидной патологии (относящейся по ранжированию системы ЕМИАС к аллергологическому профилю).

При сравнительном анализе данных ФСН № 12 и электронных карт пациентов в ЕМИАС (реестров наблюдения педиатров и аллергологов пациентов с аллергическими болезнями, кроме БА) выявлены следующие различия: число пациентов с АР составило 1001 и 1059; с АтД — 142 и 345; с крапивницей — 363 и 33; с АО — 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 АЗ у детей из ФНС № 12 и реестров наблюдения ЕМИАС, вероятно, связаны с определенными особенностями учета данных как ФСН № 12, так и ЕМИАС.

По данным Национальных центров по контролю над заболеваниями и профилактике, в США в 2021 г. распространенность текущей БА составила: 1,9% среди детей от 0 до 4 лет, 7,5% среди 5–11-летних, 8% среди 12–15-летних и 9,5% среди 15–17-летних детей; сезонными проявлениями аллергии (АР или риноконъюнктивитом) страдали 18,9%, АтД — 10,8%, пищевой аллергией — 5,8% детей [223, 257]. Исследование первой фазы GAN с использованием методологии ISAAC, включившее 101 777 детей (6–7 лет) в 44 центрах в 16 странах и 157–784 подростка (13–14 лет) в 63 центрах в 25 странах (кроме Российской Федерации) показало, что текущая заболеваемость среди детей 6–7 и 13–14 лет 9,1 и 11,0% для БА; 7,7 и 13,3% для сезонного риноконъюнктивита, 5,9 и 6,4% для АтД соответственно [166, 238, 276, 317].

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 АЗ у детей в обоих случаях. Это подтверждает необходимость совершенствования инструментов своевременной диагностики АЗ 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 МИС на первом и втором уровнях системы здравоохранения. Маршрутизация детей с аллергическими болезнями на современном этапе. В настоящее время процесс медицинского сопровождения детей с предполагаемым диагнозом аллергических заболеваний можно условно разделить на три основных этапа:

- 1) постановка предварительного диагноза;
- 2) диагностика и верификация диагноза;
- 3) мониторинг контроля заболевания.

На первом условном этапе врач первичного звена – педиатр – выставляет предварительный диагноз, после чего направляет пациента или к профильному специалисту – аллергологу, или, при необходимости – к пульмонологу при доступности его на втором уровне.

Второй условный этап состоит в дальнейшем диагностическом поиске и верификации окончательного диагноза пациенту профильным специалистом – аллергологом или пульмонологом.

Третий условный этап реализуется путем осуществления контроля за течением заболевания и, при необходимости, направлением пациента в учреждение системы здравоохранения третьего уровня.

Таким образом, по результатам проведенного анализа процессов в системе здравоохранения, утвержденных нормативными актами, в рамках вопросов исследуемых в настоящей работе, можно выделить два основных бизнес-процесса – то есть последовательность действий, осуществляемых врачом при работе в ЕМИАС при проведении приема пациента:

1. Процесс диагностики и верификации диагноза, в рамках которого педиатр выставляет пациенту предварительный диагноз, после чего направляет его к профильному специалисту – аллергологу для верификации диагноза.
2. Процесс мониторинга контроля заболевания. Он реализуется при диагнозе, уже верифицированном медицинским работником вторичного звена – аллергологом. Реализация данного процесса включает три различных варианта.
 - 2.1. Педиатр, при отсутствии контроля заболевания и отсутствии возможности самостоятельной коррекции или при необходимости дальнейшей дифференциальной диагностики, имеет возможность направить пациента в медицинское учреждение второго или третьего уровней;
 - 2.2. Аллерголог, понимая, что может самостоятельно осуществить коррекцию терапии заболевания, имеет возможность не направлять пациента в медицинское учреждение третьего уровня.
 - 2.3. Аллерголог направляет пациента в медицинское учреждение третьего уровня в следующих случаях: при отсутствии контроля заболевания и отсутствии возможности самостоятельной коррекции; при необходимости дальнейшей дифференциальной диагностики; для решения вопроса о назначении таргетной терапии.

Указанные процессы могут быть реализованы исключительно за счет строго выстроенного процесса маршрутизации пациента от специалиста первичного звена медицинской помощи до специализированных стационаров и референсных центров, включенных в третий уровень системы здравоохранения.

Необходимо отметить, что 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 АЗ 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.

Сведения о длительности заполнения электронного направления в рамках приема были получены в ходе проведения соответствующего исследования – мониторинга тайминга, который еще раз показал необходимость усовершенствования алгоритмов создания электронных направлений в ЕМИАС с использованием предлагаемых нами готовых цифровых блоков, подразумевающих возможность использования функционала СППВР.

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.

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. С первого и/или второго на третий уровень системы здравоохранения она равна приблизительно 305 (± 2) секундам 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 БА 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 АЗ.

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 БА для направления к аллергологу, нами разработан для внедрения в ЕМИАС и апробирован алгоритм верификации предварительного диагноза БА. 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 [35, 56].

На приеме у врача-педиатра предлагается внедрить в систему ЕМИАС дополнительный раздел, позволяющий автоматизировать процесс формирования направления ребенка к профильному специалисту для окончательной верификации диагноза. Во время заполнения протокола осмотра на приеме у педиатра после выбора диагноза с определенным шифром по МКБ-10: J20.9, J39.3, J40.0, J30.1–J30.3, автоматически открывается диалоговое окно с вопросником, содержащим дихотомические вопросы по нозологии БА. После внесения педиатром в соответствующую электронную форму ответов на вышеуказанные вопросы,

ЕМИАС с использованием механизмов системы интеллектуальной помощи принятия врачебных решений осуществляется интеллектуальная обработка данных. То есть, Система по заданному алгоритму определяет, требуется ли направление пациента на второй уровень системы здравоохранения или нет. 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 СППВР после обработки ответов на дихотомические вопросы сформировала результат о наличии предварительного диагноза J45.9 («Бронхиальная астма неуточненная») и необходимости направления пациента к врачу-аллергологу.

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 секунд

(± 2 секунды). 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 с формировать электронное направление в ЕМИАС, используя систему интеллектуальной помощи принятия врачебных решений, результатом которой фактически является верификация предварительного диагноза БА. 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 БО. 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.

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 БА у детей и увеличить количество выявленных случаев заболевания.

Таким образом, предлагаемый нами алгоритм, с использованием системы интеллектуальной помощи принятия врачебных решений 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 БА, что практически нивелирует риски гипо- и гипердиагностики данного заболевания у пациентов, обращающихся к педиатру.

Возможности МИС для мониторинга контроля БА у детей на первых двух уровнях системы здравоохранения. Контроль заболевания зависит от многих факторов, включая приверженность терапии, цели пациента, объем получаемой базисной терапии, сопутствующие заболевания, в том числе и аллергические, основываясь на анализе которых, лечащий врач – педиатр или аллерголог при осмотре пациента с подтвержденным диагнозом БА может либо самостоятельно осуществлять коррекцию терапии, либо направить пациента на следующие уровни системы здравоохранения. Педиатры направляют пациента с АЗ к профильному специалисту – аллергологу (второй уровень) или в специализированное медицинское учреждение (третий уровень). Аллергологи – со второго на третий уровень.

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

В настоящее время при осмотре ребенка с подтвержденной БА педиатром врач в процессе сбора анамнеза и внесения сведений в электронный протокол

осмотра делает вывод о наличии либо отсутствии контроля заболевания и принимает решение о направлении/ненаправлении пациента на второй (к аллергологу) или третий (аллергологу, пульмонологу) уровень системы здравоохранения для коррекции терапии, основываясь на анализе существующих критериев, согласно положений клинических рекомендаций и международных стандартов оказания медицинской помощи по БА (гайдлайнов).

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 интеллектуальной помощи принятия врачебных решений в вопросе контроля течения БА у детей. Данный алгоритм позволит сократить период с момента постановки диагноза БА у пациента до момента установления и сохранения контроля заболевания, что, без сомнения, повлияет на качество жизни пациентов и их родителей, а также позволит снизить финансовые издержки государства и повысить фармакоэкономическую выгоду [7, 27].

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 БА.

Педиатр заполняет в ЕМИАС вопросник, основываясь на результатах опроса/осмотра пациента. 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.

При подтверждении отсутствия контроля заболевания сформированный результат с выводом автоматически выводится на всплывающем диалоговом окне предоставлением педиатру возможности выбора специальности врача и уровня системы здравоохранения, куда необходимо направить пациента (специалист второго уровня – аллерголог или специалист третьего 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 СППВР после обработки ответов на дихотомические вопросы сформировала результат об отсутствии контроля заболевания.

Таким образом, при реализации алгоритма результатом приема в ЕМИАС является не просто заполненное направление на второй или третий уровни системы здравоохранения, но и фактическое определение системой с использованием системы интеллектуальной помощи принятия врачебных решений 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 персонифицированного подбора таргетной терапии.

Данный подход позволяет минимизировать следующие риски: несвоевременная коррекция терапии; госпитализация в стационар с обострением, в т. ч. отделение реанимации и интенсивной терапии; риск модификации течения заболевания вероятностью соответствия критериям GOLD в дальнейшем.

Апробация данной модели нами проведена у пациентов с тяжелым, неконтролируемым течением БА и АтД и описана ниже.

Диагностика и ведение детей с АтД на амбулаторном этапе с использованием современных информационных технологий. В настоящее время диагностика АтД у детей происходит в рамках приема педиатра, который, в случае необходимости, направляет пациента на консультацию к профильному специалисту – аллергологу на второй уровень системы здравоохранения. Процесс осуществления приема детей с потенциальным диагнозом АтД организован на сегодняшний день следующим образом. Педиатр на приеме выставляет предварительный диагноз АтД. Как и в случае с БА, процесс верификации диагноза АтД требует коррекции.

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

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 интеллектуальной помощи принятия врачебных решений, осуществляется обработка данных, по результатам которой принимается решение, подтверждающее или опровергающее предварительный диагноз АтД. 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 МИС для мониторинга степени тяжести и контроля АтД у детей. 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. РОЕМ изначально был разработан для устранения разногласий между заключением врача о тяжести заболевания и симптомами, сообщаемыми со стороны пациента в исследованиях [294]. Шкала тяжести АтД РОЕМ основана на оценке пациентами своих ощущений, связанных с симптомами АтД. Подходит для использования в амбулаторной практике, аудите, эпидемиологических исследованиях и клинических испытаниях. Шкала РОЕМ была рекомендована для использования в клинических руководствах, включая те, которые были выпущены NICE. РОЕМ рекомендован инициативой НОМЕ в качестве основного инструмента для измерения симптомов АтД, сообщаемых пациентами. Система автоматически подсчитывает количество баллов и выставляет степень тяжести АтД: 0–2 балла – чистый или почти чистый; 3–7 баллов – легкая степень; 8–16 баллов – средняя степень тяжести; 17–24 баллов – тяжелая степень; 25–28 баллов – очень тяжелая степень АтД.

Однако согласно проведенным нами расчетам в рамках рутинного приема аллерголога, определение степени тяжести по шкале РОЕМ занимает в среднем не менее 3 минут, в связи с чем нами был использован альтернативный, более простой вариант, который учитывает количество обострений и продолжительность ремиссий за год [34].

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 АтД 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. 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.

Для апробации модели эффективности маршрутизации детей к специалистам третьего уровня на рабочей группе из 15 детей с тяжелым течением АтД и БА проведен ретроспективный и проспективный анализ данных электронных медицинских карт. Проанализированы следующие параметры: время от начала тяжелого течения БА и АтД до направления к специалисту третьего уровня, среднее значение SCORAD и уровня контроля бронхиальной астмы по АСТ до начала терапии и в динамике через 1 и 4 месяца.

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

Среднее значение SCORAD на момент направления составило $50,46 \pm 8,94$ ($m = \pm 2,31$). Среднее значение SCORAD через месяц после назначения таргетной терапии генно-инженерных биологических препаратов составило $20,66 \pm 4,80$ ($m = \pm 1,24$). Среднее значение SCORAD через 4 месяца после назначения таргетной терапии генно-инженерными биологическими препаратами $17,06 \pm 5,94$ ($m = \pm 1,53$).

Среднее значение контроля БА по АСТ на момент направления составило $15,3 \pm 3,41$ ($m = \pm 0,88$). Среднее значение АСТ через месяц после назначения генно-инженерных биологических препаратов составило $21,73 \pm 1,62$ ($m = \pm 0,41$).

Среднее значение контроля БА по АСТ через 4 месяца после назначения генно-инженерных биологических препаратов составило $23,53 \pm 1,50$ ($m = \pm 0,38$).

Таким образом, проведенный ретроспективный и проспективный анализ данных электронных медицинских карт 15 детей с тяжелым течением АД в сочетании с неконтролируемой БА (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 то же время, после подбора и применения таргетной терапии, уже через месяц был достигнут контроль заболевания, который сохранялся в дальнейшем. При использовании предлагаемой модели маршрутизации детей к специалистам третьего уровня риски позднего направления детей с тяжелым неконтролируемым течением АЗ минимизируются.

Интеллектуальная обработка клинических данных в диагностике и верификации диагноза ХК у детей на приеме у педиатра. Диагноз ХК выставляется на основании жалоб пациента и визуального осмотра кожных покровов, так как характерным для данного заболевания являются специфические проявления – волдыри (уртикарии), которые не имеют характерной локализации и сопровождаются зудом или жжением [22]. В настоящее время процесс постановки диагноза ХК организован по аналогии с процессами диагностирования других АЗ. Педиатр на приеме фиксирует жалобы пациента и, основываясь на полученной информации, принимает решение о постановке предварительного диагноза ХК, после чего имеет возможность направить такого пациента на консультацию к врачу-аллергологу на один из следующих (второй или третий) уровней системы здравоохранения, заполнив соответствующие формы в ЕМИАС.

С целью оптимизации и повышения эффективности процесса приема пациентов с потенциальным диагнозом ХК нами разработан дополнительный цифровой блок СППВР. Во время заполнения электронного протокола приема при выборе в Системе соответствующего предварительного диагноза на экране автоматически будет появляться диалоговое окно с четырьмя дихотомическими

вопросами [22]. 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 ХК, а также риск оставления в латентной зоне пациентов с ХК.

Модель усовершенствования МИС для мониторинга степени тяжести и контроля ХК у детей. После формирования электронного направления педиатром в Системе, при помощи предлагаемого нами цифрового решения, в ЕМИАС осуществляется бесшовная маршрутизация ребенка с предварительным диагнозом ХК на второй уровень к врачу-аллергологу.

В настоящее время мобильное приложение и desktop-версия ЕМИАС предусматривает как возможность дистанционной записи к врачу, в том числе по выданному ранее электронному направлению, так и предварительное анкетирование пациента о симптомах заболевания. В отношении АЗ у детей подобные вопросники не внедрены.

Вместе с тем, для определения степени тяжести (активности) ХК, аллергологи-иммунологи применяют UAS7. Данный индекс был разработан с целью оценки активности течения ХСК за прошедшие 7 дней. С целью оптимизации процесса и сокращения времени, затрачиваемого врачом-аллергологом для оценки активности ХК, 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 ХК 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 ХК и начале заполнения протокола приема, в интерфейсе аллерголога автоматически всплывает информационное диалоговое окно с результатами вопросника, заполненного педиатром и предварительным диагнозом.

При явке на прием к аллергологу пациента с подтвержденным диагнозом ХК 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 СППВР, 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 (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 недавние исследования подтвердили возможность применения данного вопросника у детей [306, 318]. Вопросы

касаются контроля симптомов болезни, влияния на качество жизни, эффективности лечения, общего контроля заболевания.

После заполнения вопросника аллергологом предлагаемая нами СППВР обрабатывает полученные данные по следующему алгоритму:

1. Если по результатам заполнения вопросника аллергологом сумма баллов по UCT ≤ 11 баллов, что свидетельствует о неконтролируемом течении ХК [111, 160, 230], 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 БА и АтД.

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

АЗ (БА, НАО, АтД, ХК) являются системными, хроническими, рецидивирующими, воспалительными заболеваниями, поражающими различные органы и системы. Бремя АЗ у детей, особенно у подростков, 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 АЗ 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 АЗ и впервые созданные модели автоматической бесшовной маршрутизации на основании оценки существующих подходов к ведению детей с данной патологией и анализа

новых технических возможностей МИС позволят улучшить эффективность оказания помощи детям с АЗ 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 релиза 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЗ – аллергические заболевания

АО – ангиоотек

АПЦ – амбулаторно-поликлинический центр

АР – аллергический ринит

АТ – антитела

АтД – атопический дерматит

БА – бронхиальная астма

БО – бронхообструкция

ГКС – глюкокортикостероиды

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЕГИСЗ – Единая государственная информационная система в сфере здравоохранения

ЕМИАС – Единая медицинская информационно-аналитическая система

КЖ – качество жизни

МИС – медицинская информационная система

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10 пересмотра

МОС₅₀ – максимальная объемная скорость при выходе 50% ФЖЕЛ

НАО – наследственный ангионевротический отек

ОР – относительный риск

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОРИ – острая респираторная инфекция

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

ОШ – отношение шансов

ПОС – пиковая объемная скорость выдоха

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

С1-ИНГ-НАО – наследственный ангиоотек с дефицитом или функциональной незрелостью С1-ингибитора

СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности

СППВР – система помощи принятия врачебных решений

ТБА – тяжелая бронхиальная астма

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФИО – фамилия, имя, отчество

ФСН № 12 – форма федерального статистического наблюдения № 12

ХК – хроническая крапивница

ХСК – хроническая спонтанная крапивница

ЧСС – частота сердечных сокращений

АСТ – Asthma Control Test

ADCT – Atopic Dermatitis Control Test

API – Asthma Predictive Index

BAI – Beck Anxiety Inventory

BDI – Beck Depression Inventory

DALY – disability-adjusted life-year

ddNTP – дидезоксинуклеотидтрифосфат

dNTP – дезоксинуклеотидтрифосфат

GA²LEN – Global Allergy and Asthma Excellence Network

GAN – Global Asthma Network

GINA – Global initiative for asthma

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

HOME – Harmonising Outcome Measures for Eczema

HOPE – Have Our Protein Explained

Ig – иммуноглобулин

IMGT – The International Immunogenetics Information System

ISAAC – International Study of Asthma and Allergy in Childhood

MLPA – Multiplex ligand-dependent probe amplification

NCBI – National Center for Biotechnology Information

NGS – Next Generation Sequencing

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man

PAPS – 3'-фосфо-5'-аденилсульфат

POEM – The Patient Oriented Eczema Measure

SCORAD – SCORing Atopic Dermatitis

Se – Standard error, стандартная ошибка

UAS7 – Urticaria Activity Score 7

UCT – Urticaria Control Test

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальная тактика ведения детей с бронхиальной астмой / Е.А. Вишнёва, Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Алексеева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14. – № 6. – С. 443–458.
2. Аллергология и иммунология / под общей ред. Л.С. Намазовой-Барановой; Союз педиатров России. – Москва: ПедиатрЪ, 2020. – 511 с. – ISBN: 978-5-6042577-2-2. – Текст: непосредственный.
3. Анализ патогенности новой миссенс-мутации в гене MYOF, выявленной у пациентки с наследственным ангиоотекотом с нормальным уровнем C1-ингибитора / Н.А. Печникова, Ю.В. Останкова, М.А. Сайтгалина, А.М. Бебяков, А.Р. Денисова, А.А. Тотолян // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102. – № 2. – С. 139–146.
4. Ангионевротический отек. Классификация, диагностика, профилактика, тактика лечения / А.И. Крюков, Н.Л. Кунельская, Г.Ю. Царапкин [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2019. – Т. 84. – № 3. – С. 68–73.
5. Балаболкин, И.И. Аллергическая бронхиальная астма у детей: особенности развития и современные подходы к терапии / И.И. Балаболкин, И.Е. Смирнов // Российский педиатрический журнал. – 2018. – Т. 21. – № 1. – С. 38–45.
6. Батожаргалова, Б.Ц. Мета-анализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC) / Б.Ц. Батожаргалова, Ю.Л. Мизерницкий, М.А. Подольная // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61. – № 4. – С. 59–69.
7. Биологическая терапия тяжелой бронхиальной астмы: организационные и клинические аспекты, опыт организации специализированного Центра / О.В. Скороходкина, Р.А. Шагвалиева, Е.В. Демьянова [и др.] // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19. – № 4. – С. 14–19.
8. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство / под ред. В.К. Таточенко. – Новое изд., доп. – Москва: «ПедиатрЪ», 2012. – 480 с. – ISBN: 978-5-904753-37-5. – Текст: непосредственный.

9. Большие данные в мировом здравоохранении и клинической практике / Е.И. Аксенова, Н.Н. Камынина, А.Д. Хараз, Н.Н. Верзилина // *Московская медицина*. – 2022. – № 1 (47). – С. 12–25.
10. Бородина, А.А. Ошибки диагностики и лечения детей с бронхиальной астмой на амбулаторном этапе / А.А. Бородина, Л.В. Брегель, С.Н. Буйнова // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2010. – Т. 97. – № 6. – С. 156–158.
11. Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста; диагностика, дифференциальная диагностика, терапия и профилактика / Н.А. Геппе, Н.А. Иванова, А.В. Камаев [и др.]. – Москва: МедКом-Про, 2019. – 78 с. – ISBN: 978-5-9500978-4-3. – Текст: непосредственный.
12. Быстрицкая, Е.В. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой / Е.В. Быстрицкая, Т.Н. Биличенко // *Пульмонология*. – 2022. – Т. 32. – № 5. – С. 651–660.
13. Верификация диагноза и маршрутизация детей с бронхиальной астмой с использованием современных возможностей информационных систем / А.Р. Денисова, Н.А. Геппе, А.Б. Малахов, В.Д. Денисова, Н.М. Габошвили // *Российский аллергологический журнал*. – 2023. – Т. 20. – № 4. – С. 512–520.
14. Вишнева, Е.А. Новые технологии диагностики и лечения аллергических болезней у детей: дис. ... док. мед. наук: 14.01.08 – Педиатрия; 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология / Вишнева Елена Александровна; ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России. – Москва, 2018. – 192 с.
15. Всемирная организация здравоохранения. Астма. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma> – Текст: электронный. (Дата обращения: 19.04.2025)
16. Геппе, Н.А. Бронхиальная обструкция у детей дошкольного возраста / Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова // *Consilium Medicum*. – 2016. – Т. 18. – № 11. – С. 25–29.
17. Геппе, Н.А. Особенности терапии бронхиальной астмы в детском возрасте / Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, А.Р. Денисова // *Медицинский совет*. – 2015. – № 16. – С. 38–41.

18. Глобальная стратегия профилактики и лечения бронхиальной астмы (пересмотр 2017 г.) / Перевод с англ., под ред. А.С. Белевского. – Москва: Российское респираторное общество, 2017. – 147 с. – Текст: непосредственный.
19. Давиденко, Е.В. Прогнозирование развития бронхиальной астмы у детей, перенесших в раннем возрасте острый обструктивный бронхит / Е.В. Давиденко // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – № 4 (175). – С. 89–91.
20. Данилычева, И.В. Хроническая спонтанная крапивница: диагностические и терапевтические аспекты: дис. ... док. мед. наук: 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология / Данилычева Инна Владимировна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2022. – 254 с.
21. Денисова, А.Р. Алгоритмы усовершенствования системы ЕМИАС для оптимизации маршрутизации подростков с атопическим дерматитом / А.Р. Денисова // Российский аллергологический журнал. – 2023. – Т. 20. – № 3. – С. 344–353.
22. Денисова, А.Р. Возможности оптимизации диагностики и совершенствования маршрутизации детей и подростков с крапивницей с использованием современных информационно-аналитических систем / А.Р. Денисова, Н.А. Геппе // Вопросы практической педиатрии. – 2023. – Т. 18. – № 6. – С. 144–151.
23. Денисова, А.Р. Подходы к терапии кашля у детей / А.Р. Денисова // Медицинский совет. – 2020. – № 1. – С. 64–69.
24. Денисова, А.Р. Современные подходы к диагностике и лечению ангиоотеков в педиатрии / А.Р. Денисова, А.Н. Пампура // Российский аллергологический журнал. – 2019. – Т. 16. – № 2. – С. 75–81
25. Добрынина, О.Д. Оптимизация ранней диагностики бронхиальной астмы у детей / О.Д. Добрынина, В.В. Мещеряков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61. – № 4. – С. 235–236.
26. Доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции COVID-19 препаратом тиксагевимаб/цилгавимаб у взрослых московских пациентов с

- первичными иммунодефицитами / А.А. Роппельт, М.С. Лебединкина, А.А. Чернов [и др.] // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95. – №1. – С. 78–84.
27. Емельянов, А.В. Тяжелая бронхиальная астма / А.В. Емельянов // Астма и аллергия. – 2013. – № 3. – С. 16–18.
28. Ермакова, М.К. Теоретическая подготовка участковых педиатров и качество оказания медицинской помощи детям с бронхиальной астмой / М.К. Ермакова // Сборник научных трудов конференции «Проблемы развития социальной сферы в России и за рубежом». – 2017. – С. 109–114.
29. Заболеваемость всего населения России в 2020 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы / Е.Г. Котова, О.С. Кобякова, В.И. Стародубов [и др.]. – Москва: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2021. – 143 с. – ISBN: 978-5-94116-038-9. – Текст: непосредственный.
30. Зайнетдинова, Г.М. Провокационные тесты в диагностике сочетанных форм бронхиальной астмы у аллергического ринита у детей / Г.М. Зайнетдинова // Практическая медицина. – 2016. – № 7 (99). – С. 45–48.
31. Запрягаев, С.А. Разработка системы дистанционного информирования врача о состоянии пациента / С.А. Запрягаев, С.Д. Кургалин, Я.А. Туровский // Врач и информационные технологии. – 2007. – № 4. – С. 89–90.
32. Значение индивидуального плана ведения пациентов с наследственными ангиоотеками во время беременности, в период лактации, а также у новорожденных детей / Е.Н. Бобрикова, А.Р. Денисова, Т.С. Котомина, С.А. Сердотецкова, Д.С. Фомина // Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22. – № 3. – С. 577–584.
33. Использование информационных систем для мониторинга бронхиальной астмы у детей / Е.А. Хузина, Е.Г. Фурман, С.В. Малинин, И.П. Корюкина // Врач и информационные технологии. – 2012. – № 4. – С. 28–34.
34. Клинические рекомендации. Атопический дерматит / Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». – Москва, 2023. – 119 с. – Текст: непосредственный.

35. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Российское респираторное общество; Союз педиатров России; Ассоциация врачей и специалистов медицины труда. – Москва, 2024. – Текст: непосредственный.
36. Клинические рекомендации. Крапивница / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов»; Союз педиатров России. – Москва, 2023. – Текст: непосредственный.
37. Клинические рекомендации. Наследственный ангиоотек / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Национальная Ассоциация Экспертов в области Первичных Иммунодефицитов; Союз педиатров России; Ассоциация медицинских генетиков. – Москва, 2024. – Текст: непосредственный.
38. Клинические рекомендации. Наследственный ангиоотёк / Союз педиатров России; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Национальная Ассоциация Экспертов в области Первичных Иммунодефицитов; Ассоциация медицинских генетиков. – Москва, 2020. – URL: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Наследственный%20ангиоотек_2020.pdf – Текст: электронный. (Дата обращения: 19.04.2025)
39. Колосова, Н.Г. Оценка спектра сенсibilизации детей с бронхиальной астмой в Москве и Московской области / Н.Г. Колосова, А.Р. Денисова, В.Д. Денисова // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18. – № 20. – С. 100–105.
40. Компьютерный анализ респираторных шумов при бронхиальной астме у детей / Е.Г. Фурман, Е.В. Яковлева, С.В. Малинин [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2014. – Т. 6. – № 1. – С. 83–88.
41. Латышева, Т.В. Оказание неотложной медицинской помощи пациентам с ангиотеками, индуцированными брадикинином / Т.В. Латышева, Е.А. Латышева, И.А. Мартынова // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1. – № 5 (302). – С. 33–39.
42. Манто, И.А. Особенности диагностики и тактики ведения пациентов с наследственным ангиоотёком с дефицитом C1-ингибитора: дис. ... канд. мед. наук:

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология / Манто Ирина Александровна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2022. – 128 с.

43. Маренко, Е.Ю. Эффективность диагностики бронхиальной астмы у детей на этапе первичного звена здравоохранения: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 – Педиатрия; 14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение / Маренко Екатерина Юрьевна; ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская академия». – Сургут, 2009. – 198 с.

44. Мельникова, И.М. Кашель у детей: когда и как лечить? / И.М. Мельникова, Е.В. Удальцова, Ю.Л. Мизерницкий // Медицинский совет. – 2017. – № 1. – С. 116–120.

45. Мельникова, И.М. Клиническая эффективность сверхмалых доз аффинно очищенных антител к белку S-100 у детей с вегетативным дисбалансом, перенесших острый обструктивный бронхит / И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий, В.А. Павленко // Педиатр. – 2016. – Т. 7. – № 1. – С. 43–49.

46. Методология проведения пострегистрационного клинического мониторинга для программного обеспечения с применением технологий искусственного интеллекта / В.В. Зинченко, К.М. Арзамасов, С.Ф. Четвериков [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2022. – Т. 14. – № 5. – С. 15–25.

47. Мещеряков, В.В. Клинические особенности и закономерности дебюта бронхиальной астмы у детей / В.В. Мещеряков, Е.Ю. Маренко, А.М. Маренко // Пульмонология. – 2012. – № 4. – С. 40–44.

48. Мещеряков, В.В. Уровень знаний педиатров и качество диагностики бронхиальной астмы у детей в условиях поликлиники / В.В. Мещеряков, Е.Ю. Маренко, А.Г. Маренко // Пульмонология. – 2007. – № 4. – С. 41–45.

49. Мизерницкий, Ю.Л. Клинико-функциональные критерии прогноза бронхиальной астмы в раннем детском возрасте / Ю.Л. Мизерницкий, В.А. Павленко, И.М. Мельникова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60. – № 4. – С. 82–88.

50. Мицкевич, С.Э. Риск формирования бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим течением бронхообструктивного синдрома / С.Э. Мицкевич, С.А. Тимофеева // Сборник научных трудов международной научно-практической конференции «Проблемы медицины в современных условиях». – Казань, 2017. – С. 71–76.
51. Мониторинг бронхиальной астмы с помощью метода электронной аускультации / В.Н. Абросимов, Л.А. Жукова, С.И. Глотов [и др.] // Медицина и качество жизни. – 2011. – № 3. – С. 18–19.
52. Мушкамбаров, И.Н. Распространенность тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в первые трое суток госпитализации / И.Н. Мушкамбаров, Д.Д. Долидзе, Т.В. Шевякова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – Т. 21. – № 4. – С. 25–32.
53. Намазова-Баранова, Л.С. Аллергия у детей. От теории – к практике / Л.С. Намазова-Баранова. – Москва: ПедиатрЪ, 2011. – 668 с. – ISBN: 978-5-904753-06-1. – Текст: непосредственный.
54. Наследственный ангиоотёк с мутацией в гене плазминогена: ретроспективное исследование когорты из 14 пациентов из России / И.А. Манто, Е.А. Латышева, Е.А. Блинец [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2021. – Т. 18. – № 2. – С. 5–19.
55. Наследственный ангиоотек. Клинические рекомендации (D84.1) / Е.А. Блинец, Е.А. Викторова, Е.А. Вишнева [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2021. – Т. 18. – № 2. – С. 77–114.
56. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – 5-е издание, перераб. и доп. – Москва: Оригинал-макет, 2017. – 160 с. – ISBN: 978-5-9909505-3-5. – Текст: непосредственный.
57. Национальные системы охраны общественного здоровья: экспертный обзор / под ред. Е.И. Аксеновой. – Москва: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. – 48 с. – ISBN: 978-5-907251-85-4. – Текст: непосредственный.

58. Новое направление оппортунистического скрининга семейной гиперхолестеринемии в системе первичной медико-санитарной помощи Москвы / Н.Н. Суворова, Ж.В. Зюзина, Л.О. Минушкина [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2022. – № 1. – С. 10–15.
59. О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента: Постановление Правительства РФ от 26 апреля 2012 г. N 403.
60. Об утверждении концепции создания единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 28 апреля 2011 г. № 364.
61. Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков по их заполнению: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 декабря 2014 года № 834н.
62. Об утверждении формы федерального статистического наблюдения с указаниями по ее заполнению для организации министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения: Приказ Федеральной службы государственной статистики от 27 октября 2023 года № 533.
63. Общая заболеваемость детского населения России (0-14 лет) в 2021 году: статистические материалы / Е.Г. Котова, О.С. Кобякова, Г.А. Александрова [и др.] – Москва: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2022. – 147 с. – ISBN: 978-5-94116-087-7. – Текст: непосредственный.
64. Общая заболеваемость детского населения России (15-17 лет) в 2021 году: статистические материалы / Е.Г. Котова, О.С. Кобякова, Г.А. Александрова [и др.] – Москва: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2022. – 151 с. – ISBN: 978-5-94116-091-4. – Текст: непосредственный.

65. Овсянников, Д.Ю. Трудности и ошибки диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей / Д.Ю. Овсянников // Медицинский совет. – 2017. – № 1. – С. 100–106.
66. Особенности смертности населения Москвы от болезней системы кровообращения / А.Е. Иванова, Т.П. Сабгайда, В.Г. Семенова [и др.] // Московская медицина. – 2020. – № 3. – С. 101–112.
67. Особенности статистического учета аллергических болезней у детей на примере г. Москвы / А.Р. Денисова, А.Б. Малахов, А.Н. Пампура, Е.А. Вишнева, М.А. Солошенко, Н.М. Габошвили, Л.С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. – 2023. – Т. 20. – № 5. – С. 409–419.
68. Особенности течения бронхиальной астмы и респираторной заболеваемости у детей в период пандемии COVID-19: результаты ретроспективного сравнительного наблюдательного исследования / Ю.Г. Левина, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнева, К.Е. Эфендиева, А.А. Алексеева, В.Г. Калугина, П.С. Аримова, К.С. Волков, А.Р. Денисова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75. – № S5. – С. 455–464.
69. Паспорт национального проекта «Здравоохранение» (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018 г. N 16).
70. Подходы к терапии бронхиальной обструкции у детей / Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, А.Р. Денисова, В.Д. Денисова, М.В. Глухова, А.В. Лиханов // Вопросы практической педиатрии. – 2018. – Т. 13. – № 5. – С. 68–73.
71. Предикторы развития бронхиальной астмы у детей / Е.В. Ляпунова, И.В. Попова, А.Н. Токарев, В.А. Беляков // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2010. – № 6. – С. 17–19.
72. Применение биоинформатического анализа для прогностической оценки клинической значимости миссенс-мутаций гена HS3ST6 в развитии наследственного ангиоотека / Н.А. Печникова, Ю.В. Останкова, М.А. Сайтгалина, А.М. Бебяков, А.Р. Денисова, Н.С. Подчерняева, А.А. Тотолян // Медицинская иммунология. – 2023. – Т. 25. – № 1. – С. 135–154.

73. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л. Мизерницкого и А.Д. Царегородцева. – Выпуск 13. – Москва: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2013. – 256 с. – ISBN: 978-5-98803-308-0. – Текст: непосредственный.
74. Разработка новых методов диагностики бронхиальной астмы у детей / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Джумагазиев, Д.А. Безрукова // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5. – № 2. – С. 72–76.
75. Распространенность астмаподобных симптомов и диагностированной астмы в популяции подростков / Л.С. Намазова-Баранова, Л.М. Огородова, А.Ю. Томилова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 6. – № 3. – С. 59–65.
76. Ревякина, В.А. Стероидные и/ или нестероидные препараты в терапии бронхиальной астмы у детей? Выбор в чью пользу / В.А. Ревякина // Лечащий врач. – 2016. – № 11. – С. 64.
77. Результаты аудита приема врача-ревматолога в условиях оказания первичной медико-санитарной помощи детям с проявлениями суставного синдрома / С.Л. Балашов, Ю.Б. Чайка, Е.В. Еронина [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2021. – Т. 16. – № 4. – С. 62–67.
78. Самигуллина, Н.В. Совершенствование диагностики бронхиальной астмы у детей на амбулаторном этапе: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 – Педиатрия / Самигуллина Наталья Владимировна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Уфа, 2019. – 202 с.
79. 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 / А.Р. Денисова, Н.А. Гальцева. Правообладатель: Денисова Анита Робертовна. – 2024624936, заявл. 02.11.2024; опубл. 05.12.2024, Бюл. № 12.

80. Симптоматическая терапия кашля у детей / Н.А. Геппе, А.Р. Денисова, В.Д. Денисова, Н.Г. Колосова, И.В. Гребенева // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. – № 17. – С. 62–67.
81. Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся синдромом бронхиальной обструкции в раннем детском возрасте / А.Б. Малахов, Н.А. Геппе, Л.С. Старостина [и др.] // Трудный пациент. – 2011. – Т. 9. – № 4. – С. 3–7.
82. Современные подходы к оптимизации терапии бронхиальной астмы у детей / А.Р. Денисова, Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, В.Д. Денисова, И.В. Гребенева, Т.А. Кривенко, А.А. Гончарова // Вопросы практической педиатрии. – 2021. – Т. 16. – № 4. – С. 158–165.
83. Соколова, Л.В. Ошибки в диагностике бронхиальной астмы у детей / Л.В. Соколова // Медицинский вестник. – 2001. – № 2. – С. 1–5.
84. Сопряженные заболевания при смерти от болезней системы кровообращения по данным анализа множественных причин / А.В. Зубко, Т.П. Сабгайда, А.Е. Иванова [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2021. – Т. 76. – № 4. – С. 368–376.
85. Тактика лечения крапивницы у детей в России / А.В. Кудрявцева, А.Ю. Нуртазина, М.Д. Великорецкая, Н.А. Геппе // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т. 15. – № 3. – С. 36–45.
86. Фармакоэпидемиологический анализ рутинной практики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Часть II / С.В. Недогода, Ю.М. Лопатин, М.В. Архипов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. – № 2. – С. 9–20.
87. Федоров, И.А. Диагностика бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста / И.А. Федоров, О.Г. Рыбакова // Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т. 11. – № 3 (20). – С. 543–545.
88. Федоров, И.А. Диагностика бронхиальной астмы у детей, перенесших эпизоды острого обструктивного бронхита в дошкольном возрасте, по результатам

десятилетнего наблюдения / И.А. Федоров, И.Г. Рыбакова, О.Г. Степанов // Человек. Спорт. Медицина. – 2017. – № 1. – С. 28–35.

89. Федоров, И.А. Модифицированный индекс риска астмы как инструмент ранней диагностики бронхиальной астмы у детей / И.А. Федоров, О.Г. Рыбакова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62. – № 4. – С. 213.

90. Характер преморбидной патологии и тяжесть течения COVID-19 у молодых больных возрастной категории 16–30 лет в перепрофилированных стационарах по данным ретроспективного исследования / Е.М. Евсиков, Н.В. Теплова, К.И. Баирова, А.Г. Джексембеков // Лечебное дело. – 2022. – № 2. – С. 29–37.

91. Хронические заболевания легких у детей / Под ред. Н.Н. Розиновой и Ю.Л. Мизерницкого. – Москва, ИД «Практика», 2011. – 224 с. – ISBN: 978-5-89816-106-4. – Текст: непосредственный.

92. Чурюмова, Ю.А. Высокопроизводительное секвенирование в неонатальном скрининге моногенных наследственных болезней обмена: дис. ... канд. мед. наук: 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика / Чурюмова Юлия Александровна; ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России. – Санкт-Петербург, 2023. – 105 с.

93. Экспертиза качества диагностики бронхиальной астмы в детских амбулаторно-поликлинических учреждениях / В.В. Мещеряков, Н.А. Горбач, Е.Ю. Маренко [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и история медицины. – 2010. – № 5. – С. 48–50.

94. Эпидемиология хронических индуцированных крапивниц в городе Москве / Д.С. Фомина, Н.П. Мальцева, С.А. Сердотецкова [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2022. – Т. 19. – № 3. – С. 317–327.

95. Эффективность комбинированной терапии будесонидом/формотеролом при среднетяжелой бронхиальной астме у детей / Н.А. Геппе, А.Р. Денисова, Н.Г. Колосова, С.И. Шаталина, В.Д. Денисова // Вопросы практической педиатрии. – 2017. – Т. 12. – № 1. – С. 53–58.

96. Юдин, В.Н. Система информационной поддержки врачебных решений, основанная на модифицированном методе динамического кластерного анализа /

В.Н. Юдин // Труды института системного программирования РАН. – 2002. – Т. 3. – С. 103–119.

97. A missed primary care appointment correlates with a subsequent emergency department visit among children with asthma / C.M. McGovern, M. Redmond, K. Arcoleo, D.R. Stukus // *J Asthma*. – 2017. – Vol. 54. – № 9. – P. 977–982.

98. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema / A. Ariano, M. D'Apolito, M. Bova [et al.] // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75. – № 11. – P. 2989–2992.

99. A new index to identify risk of multi-trigger wheezing in infants with first episode of wheezing / Y. Zhang, C. Zhou, J.Liu [et al.] // *J Asthma*. – 2014. – Vol. 51. – № 10. – P. 1043–1048.

100. A next-generation newborn screening pilot study: NGS on dried blood spots detects causal mutations in patients with inherited metabolic diseases / F. Boemer, C. Fasquelle, S. d'Otreppe [et al.] // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7. – № 1. – Art. 17641.

101. A novel mutation in the coagulation factor 12 gene in subjects with hereditary angioedema and normal C1-inhibitor / K. Bork, K. Wulff, P. Meinke [et al.] // *Clin Immunol*. – 2011. – Vol. 141. – № 1. – P. 31–35.

102. A six-year repeated evaluation of computerized clinical decision support system user acceptability / R.W. Grout, E.R. Cheng, A.E. Carroll [et al.] // *Int J Med Inform*. – 2018. – Vol. 112. – P. 74–81.

103. A typology of electronic health record workarounds in small-to-medium size primary care practices / A. Friedman, J.C. Crosson, J. Howard [et al.] // *J Am MedInform Assoc*. – 2014. – Vol. 21. – № e1. – P. e78–83.

104. Activation of the Complement, Coagulation, Fibrinolytic and Kallikrein-Kinin Systems During Attacks of Hereditary Angioedema / E. Nielsen, H. Johansen, K. Høgåsen [et al.] // *Scand J Immunol*. – 1996. – Vol. 44. – № 2. – P. 185–192.

105. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma / P. Lefebvre, M.S. Duh, M.H. Lafeuille [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2015. – Vol. 136. – № 6. – P. 1488–1495.

106. Addressing chronic absenteeism in schools: A meta-analysis of evidence-based interventions / K. Eklund, M.K. Burns, K. Oyen [et al.] // *School Psychology Review*. – 2022. – Vol. 51. – № 1. – P. 95–111.
107. An asthma management system in a pediatric emergency department / J.W. Dexheimer, T.J. Abramo, D.H. Arnold [et al.] // *Int J Med Inform*. – 2013. – Vol. 82. – № 4. – P. 230–238.
108. An index to predict asthma in wheezing young children produced promising initial results / B. Hesselmar, R. Saalman, G. Wennergren [et al.] // *Acta Paediatr*. – 2017. – Vol. 106. – № 9. – P. 1532–1533.
109. An investigational RNAi therapeutic targeting Factor XII (ALN-F12) for the treatment of hereditary angioedema / J. Liu, J. Qin, A. Borodovsky [et al.] // *RNA*. – 2019. – Vol. 25. – № 2. – P. 255–263.
110. An update on the genetics and pathogenesis of hereditary angioedema / A.Z. Banday, A. Kaur, A.K. Jindal [et al.] // *Genes Dis*. – 2019. – Vol. 7. – № 1. – P. 75–83.
111. Anxiety is more common in children with asthma / P.J. Vuillermin, S.L. Brennan, C.F. Robertson [et al.] // *Arch Dis Child*. – 2010. – Vol. 95. – № 8. – P. 624–629.
112. Assessing the ability of health information systems in hospitals to support evidence-informed decisions in Kenya / E. Kihuba, D. Gathara, S. Mwinga [et al.] // *Glob Health Action*. – 2014. – Vol. 7. – Art. 24859.
113. Association between genetic polymorphisms of beta2 adrenergic receptors and nocturnal asthma in Egyptian children / R.A. Karam, N.A. Sabbah, H.E. Zidan, H.M. Rahman // *J Investig Allergol Clin Immunol*. – 2013. – Vol. 23. – № 4. – P. 262–266.
114. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) / D. Solé, I.C. Camelo-Nunes, G.F. Wandalsen, M.C. Mallozi // *Rev Paul Pediatr*. – 2014. – Vol. 31. – № 1. – P. 114–125.

115. Asthma in elderly: from basic immunology to the clinic / E. QuezadaPerez, L.R. Guido-Bayardo, P.P. Marin-Larrain, A.H. Coss-Mejia // *Rev Alerg Mex.* – 2013. – Vol. 60. – № 2. – P. 69–77.
116. Asthma: diagnosis and monitoring of asthma in adults, children and young people (NICE Guideline, No. 80.1.) // London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2017. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK469773/> – Текст: электронный. (Дата обращения: 19.04.2025)
117. Atopic dermatitis in adolescence / G. Ricci, F. Bellini, A. Dondi [et al.] // *Dermatol Reports.* – 2011. – Vol. 4. – № 1. – Art. e1.
118. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study / J.I. Silverberg, S. Barbarot, A. Gadkari [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2021. – Vol. 126. – № 4. – P. 417–428.e2.
119. Atopic eczema: burden of disease and individual suffering—results from a large EU study in adults / J. Ring, A. Zink, B.W.M. Arents [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2019. – Vol. 33. – № 7. – P. 1331–1340.
120. Bao, L. Prediction of the phenotypic effects of non-synonymous single nucleotide polymorphisms using structural and evolutionary information / L. Bao, Y. Cui // *Bioinformatics.* – 2005. – Vol. 21. – № 10. – P. 2185–2190.
121. Basra, M.K. The family impact of skin diseases: the greater patient concept / M.K. Basra, A.Y. Finlay // *Br J Dermatol.* – 2007. – Vol. 156. – № 5. – P. 929–937.
122. Belsky, D.W. The potential to predict the course of childhood asthma / D.W. Belsky, M.R. Sears // *Exper Rev Respir Med.* – 2014. – Vol. 8. – № 2. – P. 137–141.
123. Bieber, T. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine / T. Bieber // *Allergy.* – 2012. – Vol. 67. – № 12. – P. 1475–1482.
124. Biesecker, L.G. Diagnostic clinical genome and exome sequencing / L.G. Biesecker, R.C. Green // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371. – № 12. – Art. 1170.
125. Bos, I.G. Structural and functional aspects of C1-inhibitor / I.G. Bos, C.E. Hack, J.P. Abrahams // *Immunobiology.* – 2002. – Vol. 205. – № 4–5. – P. 518–533.

126. Bradykinin-Mediated Angioedema: An Update of the Genetic Causes and the Impact of Genomics / I. Marcelino-Rodriguez, A. Callero, A. Mendoza-Alvarez [et al.] // *Frontiers in Genetics*. – 2019. – Vol. 10. – Art. 900.
127. Burden of chronic urticaria relative to psoriasis in five European countries / M.M. Balp, S. Khalil, H. Tian [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2018. – Vol. 32. – № 2. – P. 282–290.
128. Burden of Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Adults from France, Italy, and the UK: Patient-Reported Outcomes and Treatment Patterns / C.E. Kleyn, S. Barbarot, C. Reed [et al.] // *Dermatol Ther (Heidelb)*. – 2022. – Vol. 12. – № 8. – P. 1947–1965.
129. Busse, P.J. Hereditary Angioedema / P.J. Busse, S.C. Christiansen // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 382. – № 12. – P. 1136–1148.
130. Challenges in providing preventive care to inner-city children with asthma / A.M. Butz, J. Kub, M.H. Bellin, K.D. Frick // *Nurs Clin North Am*. – 2013. – Vol. 48. – № 2. – P. 241–257.
131. Chen, K. Alternative splicing: An important mechanism in stem cell biology / K. Chen, X. Dai, J. Wu // *World J Stem Cells*. – 2015. – Vol. 7. – № 1. – P. 1–10.
132. Cheng, B.T. Association of pediatric atopic dermatitis and psoriasis with school absenteeism and parental work absenteeism: A cross-sectional United States population-based study / B.T. Cheng, J.I. Silverberg // *J Am Acad Dermatol*. – 2021. – Vol. 85. – № 4. – P. 885–892.
133. Childhood atopic dermatitis is associated with a decreased chance of completing education later in life: a register-based cohort study / K. Pálsson, R.M. Slagor, E.M. Flachs [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2021. – Vol. 35. – № 9. – P. 1849–1858.
134. Chronic spontaneous urticaria in children – a systematic review on interventions and comorbidities / H. Cornillier, B. Giraudeau, S. Munck [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2018. – Vol. 29. – № 3. – P. 303–310.
135. Chronic urticaria and atopic disorders: a cross-sectional study of 11 271 patients / G. Shalom, E. Magen, J. Dreiherr [et al.] // *Br J Dermatol*. – 2017. – Vol. 177. – № 4. – P. e96–e97.

136. Chronic Urticaria in the Real-Life Clinical Practice Setting in Portugal: Baseline Results from the Non-Interventional Multicentre AWARE Study / C. Costa, I. Rosmaninho, A. Guilherme [et al.] // *Acta Med Port.* – 2019. – Vol. 32. – № 2. – P. 133–140.
137. Chronic urticaria in the real-life clinical practice setting in Sweden, Norway and Denmark: baseline results from the non-interventional multicentre AWARE study / S.F. Thomsen, E.C. Pritzier, C.D. Anderson [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2017. – Vol. 31. – № 6. – P. 1048–1055.
138. Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response / L. Curto-Barredo, R.M. Pujol, G. Roura-Vives, A.M. Gimenez-Arnau // *Eur J Dermatol.* – 2019. – Vol. 29. – № 6. – P. 627–635.
139. Chronic urticaria: etiology and natural course in children / U.M. Sahiner, E. Civelek, A. Tuncer [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2011. – Vol. 156. – № 2. – P. 224–230.
140. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group / M. Cicardi, W. Aberer, A. Banerji [et al.] // *Allergy.* – 2014. – Vol. 69. – № 5. – P. 602–616.
141. Clinical characteristics and burden of illness among adolescent and adult patients with severe asthma by asthma control: the IDEAL study / H. Müllerová, S.M. Cockle, N.B. Gunsoy [et al.] // *J Asthma.* – 2021. – Vol. 58. – № 4. – P. 459–470.
142. Clinical features of adolescents with chronic idiopathic or spontaneous urticaria: review of omalizumab clinical trials / S. Goldstein, S. Gabriel, F. Kianifard [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2017. – Vol. 118. – № 4. – P. 500–504.
143. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence / K. Bork, T. Machnig, K. Wulff [et al.] // *Orphanet J Rare Dis.* – 2020. – Vol. 15. – № 1. – Art. 289.
144. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study / K.F. Rabe, P.A. Vermeire, J.B. Soriano, W.C. Maier // *Eur Respir J.* – 2000. – Vol. 16. – № 5. – P. 802–807.

145. Clinical Measures of Chronic Urticaria / K. Weller, F. Siebenhaar, T. Hawro [et al.] // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2017. – Vol. 37. – № 1. – P. 35–49.
146. Collins, F.S. A new initiative on precision medicine / F.S. Collins, H. Varmus // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 372. – № 9. – P. 793–795.
147. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life / J.J. Grob, J. Revuz, J.P. Ortonne [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2005. – Vol. 152. – № 2. – P. 289–295.
148. Davis-Lorton, M. An update on the diagnosis and management of hereditary angioedema with abnormal C1 inhibitor / M. Davis-Lorton // *J Drugs Dermatol.* – 2015. – Vol. 14. – № 2. – P. 151–157.
149. Decision support systems for adoption in dental clinics: a survey / W.P. Goh, X. Tao, J. Zhang, J. Yong // *Knowledge-Based Systems.* – 2016. – Vol. 104. – P. 195–206.
150. Deep intronic SERPING1 gene variants: Ending one Odyssey and starting another? / A.E. Germenis, S. Vatsiou, D. Csuka [et al.] // *J Clin Immunol.* – 2021. – Vol. 41. – № 1. – P. 248–250.
151. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control / K. Weller, A. Groffik, M.K. Church [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2014. – Vol. 133. – № 5. – P. 1365–1372.
152. Development of a screening system for cystic fibrosis: meconium or blood spot trypsin assay or both? / F. Pederzini, D. Faraguna, L. Giglio, [et al.] // *Acta Paediatr Scand.* – 1990. – Vol. 79. – № 10. – P. 935–942.
153. Development of DNA confirmatory and high-risk diagnostic testing for newborns using targeted next-generation DNA sequencing / A. Bhattacharjee, T. Sokolsky, S.K. Wyman [et al.] // *Genet Med.* – 2015. – Vol. 17. – № 5. – P. 337–347.
154. Development process of a mobile electronic medical record for nurses: a single case study / D.M. Vossebeld, E.C.N. Puik, J.E.N. Jaspers, M.J. Schuurmans // *BMC Med Inform Decis Mak.* – 2019. – Vol. 19. – № 1. – Art. 11.

155. Dewald, G. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor / G. Dewald, K. Bork // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2006. – Vol. 343. – № 4. – P. 1286–1289.
156. Differences in chronic spontaneous urticaria between Europe and Central / South America: results of the multi-center real world AWARE study / M. Maurer, K. Houghton, C. Costa [et al.] // *World Allergy Organ J.* – 2018. – Vol. 11. – № 1. – Art. 32.
157. Do clinical investigations predict long-term wheeze? A follow-up of pediatric respiratory outpatients / C.C.M. de Jong, E.S. Pedersen, M. Goutaki [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2019. – Vol. 54. – № 8. – P. 1156–1161.
158. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria / G.N. Konstantinou, R. Asero, M. Maurer [et al.] // *Allergy.* – 2009. – Vol. 64. – № 9. – P. 1256–1268.
159. Early identification of childhood asthma: the role of informatics in an era of electronic health records / H.Y. Seol, S. Sohn, H. Liu [et al.] // *Front pediatr.* – 2019. – Vol. 7. – Art. 113.
160. Easter, G. Systematic Review and Meta-Analysis of Anxious and Depressive Symptoms in Caregivers of Children With Asthma / G. Easter, L. Sharpe, C.J. Hunt // *J Pediatr Psychol.* – 2015. – Vol. 40. – № 7. – P. 623–632.
161. Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria who Remain Symptomatic on H1 Antihistamines: A Randomized, Placebo-controlled Study / S.S. Saini, C. Bindslev-Jensen, M. Maurer [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2015. – Vol. 135. – № 1. – P. 67–75.
162. Electronic health record usage behaviors in primary care medical practices: a survey of family physicians in Canada / G. Paré, L. Raymond, A.O. Guinea [et al.] // *Int J Med Inform.* – 2015. – Vol. 84. – № 10. – P. 857–867.
163. Electronic health records and support for primary care teamwork / A.S. O'Malley, K. Draper, R. Gourevitch [et al.] // *J Am Med Inform Assoc.* – 2015. – Vol. 22. – № 2. – P. 426–434.
164. Epidemiological aspects of allergic conjunctivitis / D. Miyazaki, K. Fukagawa, S. Okamoto [et al.] // *Allergol Int.* – 2020. – Vol. 69. – № 4. – P. 487–495.

165. Epidemiology and diagnostic trends of congenital adrenal hyperplasia in Denmark: a retrospective, population-based study / A. Berglund, M.J. Ornstrup, M. Lind-Holst [et al.] // *Lancet Reg Health Eur.* – 2023. – Vol. 28. – Art. 100598.
166. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies / E. Aygören-Pürsün, M. Magerl, A. Maetzel, M. Mauer // *Orphanet J Rare Dis.* – 2018. – Vol. 13. – № 1. – Art. 73.
167. Epidemiology of chronic spontaneous urticaria: results from a nationwide, population-based study in Italy / F. Lapi, N. Cassano, V. Pegoraro [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2016. – Vol. 174. – № 5. – P. 996–1004.
168. Epidemiology of Chronic Urticaria in Korea Using the Korean Health Insurance Database, 2010-2014 / N. Lee, J.D. Lee, H.Y. Lee [et al.] // *Allergy Asthma Immunol Res.* – 2017. – Vol. 9. – № 5. – P. 438–445.
169. Estimated Prevalence and Economic Burden of Severe, Uncontrolled Asthma in the United States / C.S. Hankin, A. Bronstone, Z. Wang [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2013. – Vol. 131. – № 2, Suppl. – Art. AB126.
170. Estrogen induction and contact phase activation of human factor XII / F. Citarella, S. Misiti, A. Felici [et al.] // *Steroids.* – 1996. – Vol. 61. – № 4. – P. 270–276.
171. European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children / A. Wollenberg, S. Christen-Zäch, A. Taieb [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2020. – Vol. 34. – № 12. – P. 2717–2744.
172. Evaluating comorbidities, natural history, and predictors of early resolution in a cohort of children with chronic urticaria / E. Netchiporouk, D. Sasseville, L. Moreau [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2017. – Vol. 153. – № 12. – P. 1236–1242.
173. Evaluating patient-perceived control of atopic dermatitis: design, validation and scoring of the Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT) / D.M. Pariser, E.L. Simpson, A. Gadkari [et al.] // *Curr Med Res Opin.* – 2020. – Vol. 36. – № 3. – P. 367–376.
174. Evaluation of association between airway hyperresponsiveness, asthma control test, and asthma therapy assessment questionnaire in asthmatic children / R. Daniele,

M. Attanasi, N.P. Consilvio [et al.] // Multidiscip Respir Med. – 2013. – Vol. 8. – № 1. – Art. 48.

175. Extent, patterns, and burden of uncontrolled disease in severe or difficult-to-treat asthma / S.D. Sullivan, L. Rasouliyan, P.A. Russo [et al.] // Allergy. – 2007. – Vol. 62. – № 2. – P. 126–133.

176. Farkas, H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema / H. Farkas // Allergy Asthma Clin Immunol. – 2010. – Vol. 6. – № 1. – Art. 19.

177. Ferrer, M. Epidemiology, Healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria. Alergológica 2005 / M. Ferrer // J Investig Allergol Clin Immunol. – 2009. – Vol. 19. – Suppl. 2. – P. 21–26.

178. Ferrer, M. Medical algorithm: Diagnosis and management of histaminergic angioedema / M. Ferrer, N. Rodriguez-Garijo, M. Sabaté-Brescó // Allergy. – 2023. – Vol. 78. – № 2. – P. 599–602.

179. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema / E. Pappalardo, M. Cicardi, C. Duponchel [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2000. – Vol. 106. – № 6. – P. 1147–1154.

180. Genomic newborn screening: public health policy considerations and recommendations / J.M. Friedman, M.C. Cornel, A.J. Goldenberg, [et al.] // BMC Med Genomics. – 2017. – Vol. 10. – № 1. – Art. 9.

181. Germenis, A.E. Leveraging Genetics for Hereditary Angioedema: A Road Map to Precision Medicine / A.E. Germenis, M. Rijavec, C.L. Veronez // Clin Rev Allergy Immunol. – 2021. – Vol. 60. – № 3. – P. 416–428.

182. Global burden of urticaria: insights from the 2016 Global Burden of Disease Study / E. Maxim, C. Aksut, D. Tsoi, R. Dellavalle // J Am Acad Dermatol. – 2018. – Vol. 79. – № 3. – P. 567–569.

183. Global Strategy for Asthma Management and Prevention / GINA, 2022. – URL: <https://ginasthma.org/gina-reports/> – Текст: электронный. (Дата обращения: 19.04.2025)

184. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic

analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators // *Lancet*. – 2018. – Vol. 392. – № 10159. – P. 1789–1858.

185. Global, regional, and national prevalence of asthma in 2019: A systematic analysis and modelling study / P. Song, D. Adeloye, H. Salim [et al.] // *J Glob Health*. – 2022. – Vol. 12. – Art. 04052.

186. Gülbahar, O. Rediscovery of a forgotten disease: Hereditary Angioedema / O. Gülbahar, A.E. Germenis // *Balkan Med J*. – 2021. – Vol. 38. – № 2. – P. 68–72.

187. Have Our Protein Explained. – URL: <https://www3.cmbi.umcn.nl/hope> (Дата обращения: 19.04.2025)

188. Health care resource utilization and costs associated with incremental systemic corticosteroid exposure in asthma / J. Voorham, X. Xu, D. Price [et al.] // *Allergy*. – 2019. – Vol. 74. – № 2. – P. 273–283.

189. Health-related behaviors and mental health states of South Korean adolescents with atopic dermatitis / Y. Kyung, J.S. Lee, J.H. Lee [et al.] // *J Dermatol*. – 2020. – Vol. 47. – № 7. – P. 699–706.

190. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond / A. Agostoni, E. Aygören-Pürsün, K.E. Binkley [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2004. – Vol. 114. – № 3, Suppl. – P. S51–131.

191. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy / K. Bork, K. Wulff, J. Hardt [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2009. – Vol. 124. – № 1. – P. 129–134.

192. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin / K. Bork, K. Wulff, H. Rossmann [et al.] // *Allergy*. – 2019. – Vol. 74. – № 12. – P. 2479–2481.

193. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene / K. Bork, K. Wulff, L. Steinmüller-Magin [et al.] // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73. – № 2. – P. 442–450.

194. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema / A. Deroux, I. Boccon-Gibod, O. Fain [et al.] // Clin Exp Immunol. – 2016. – Vol. 185. – № 3. – P. 332–337.
195. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel / B.L. Zuraw, K. Bork, K.E. Binkley [et al.] // Allergy Asthma Proc. – 2012. – Vol. 33. – Suppl. 1. – P. S145–156.
196. Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations / K. Bork, K. Wulff, G. Witzke, J. Hardt // Allergy. – 2015. – Vol. 70. – № 8. – P. 1004–1012.
197. Hill, D.A. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance / D.A. Hill, J.M. Spergel // Ann Allergy Asthma Immunol. – 2018. – Vol. 120. – № 2. – P. 131–137.
198. Holm, E. The handicap caused by atopic dermatitis - Sick leave and job avoidance / E. Holm, S. Esmann, G.B.E. Jemec // J Eur Acad Dermatology Venereol. – 2006. – Vol. 20. – № 3. – P. 255–259.
199. Human Genome Variation Society. – URL: <http://www.hgvs.org/rec.html> (Дата обращения: 19.04.2025)
200. I-MutantDisease. – URL: <http://gpcr2.biocomp.unibo.it/cgi/predictors/I-Mutant3.0/I-Mutant3.0.cgi> (Дата обращения: 19.04.2025)
201. Identification of the factor XII contact activation site enables sensitive coagulation diagnostics / M. Heestermaans, C. Naudin, R.K. Mailer [et al.] // Nat Commun. – 2021. – Vol. 12. – № 1. – Art. 5596.
202. IMGT standardized criteria for statistical analysis of immunoglobulin V-REGION amino acid properties / C. Pommié, S. Levadoux, R. Sabatier [et al.] // J Mol Recognit. – 2004. – Vol. 17. – № 1. – P. 17–32.
203. Impact of Atopic Dermatitis in Adolescents and their Parents: A French Study / K. Ezzedine, J. Shourick, S. Merhand [et al.] // Acta Derm Venereol. – 2020. – Vol. 100. – № 17. – Art. adv00294.

204. Impact of chronic urticaria on quality of life and work in Japan: Results of a real-world study / A. Itakura, Y. Tani, N. Kaneko, M. Hide // J Dermatol. – 2018. – Vol. 45. – № 8. – P. 963–970.
205. Impact of Sedative and Non-Sedative Antihistamines on the Impaired Productivity and Quality of Life in Patients with Pruritic Skin Diseases / H. Murota, S. Kitaba, M. Tani [et al.] // Allergol Int. – 2010. – Vol. 59. – № 4. – P. 345–354.
206. In silico analysis and high-risk pathogenic phenotype predictions of non-synonymous single nucleotide polymorphisms in human Crystallin beta A4 gene associated with congenital cataract / Z. Wang, C. Huang, H. Lv [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15. – № 1. – Art. e0227859.
207. In Silico Analysis of High-Risk Missense Variants in Human ACE2 Gene and Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection / A. Saih, H. Baba, M. Bouqdayr [et al.] // Biomed Res Int. – 2021. – Vol. 2021. – Art. 6685840.
208. Increased risk of chronic spontaneous urticaria in patients with autoimmune thyroid diseases: a nationwide, population-based study / Y.S. Kim, K. Han, J.H. Lee [et al.] // Allergy Asthma Immunol Res. – 2017. – Vol. 9. – № 4. – P. 373–377.
209. Integrating population variation and protein structural analysis to improve clinical interpretation of missense variation: application to the WD40 domain / R.A. Laskowski, N. Tyagi, D. Johnson [et al.] // Hum Mol Genet. – 2016. – Vol. 25. – № 5. – P. 927–935.
210. Interactive Web-Based Resource for Annotation of Genetic Variants Causing Hereditary Angioedema (HADA): Database Development, Implementation, and Validation / A. Mendoza-Alvarez, A. Muñoz-Barrera, L.A. Rubio-Rodríguez [et al.] // J Med Internet Res. – 2020. – Vol. 22. – № 10. – Art. e19040.
211. International consensus on (ICON) pediatric asthma / N.G. Papadopoulos, H. Arakawa, K.H. Carlsen [et al.] // Allergy. – 2012. – Vol. 67. – № 8. – P. 976–997.
212. Internet of Things A to Z: Technologies and Applications / Q. Hassan (Ed.). – Wiley-IEEE Press, 2018. – 704 p. – ISBN: 978-1119456742. – Текст: непосредственный.

213. Jia, L. Structure Based Thermostability Prediction Models for Protein Single Point Mutations with Machine Learning Tools / L. Jia, R. Yarlagadda, C.C. Reed // PLoS One. – 2015. – Vol. 10. – № 9. – Art. e0138022.
214. Kantar, A. Phenotypic presentation of chronic cough in children / A. Kantar // J Thorac Dis. – 2017. – Vol. 9. – № 4. – P. 907–913.
215. Kaplan, A.P. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema / A.P. Kaplan // N Engl J Med. – 2002. – Vol. 346. – № 3. – P. 175–179.
216. Kaplan, A.P. Treatment of urticaria / A.P. Kaplan // Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2019. – Vol. 19. – № 4. – P. 387–392.
217. Khajouei, R. Comparison of two heuristic evaluation methods for evaluating the usability of health information systems / R. Khajouei, S. Hajesmaeel Gohari, M. Mirzaee // J Biomed Inform. – 2018. – Vol. 80. – P. 37–42.
218. Kim, J.S. Allergic Disease, Short Sleep Duration, and Suicidal Ideation and Plans Among Korean Adolescents / J.S. Kim, Y. Seo // J Sch Nurs. – 2022. – Vol. 38. – № 2. – P. 173–183.
219. Kwong, C.G. Phenotypes of wheezing and asthma in preschool children / C.G. Kwong, L.B. Bacharier // Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2019. – Vol. 19. – № 2. – P. 148–153.
220. Lehmann, H.P. Desiderata for sharable computable biomedical knowledge for learning health systems / H.P. Lehmann, S.M. Downs // Learn Health Sys. – 2018. – Vol. 2. – № 4. – Art. e10065.
221. Levels of depression, anxiety and behavioural problems and frequency of psychiatric disorders in children with chronic idiopathic urticaria / S. Hergüner, G. Kiliç, S. Karakoç [et al.] // Br J Dermatol. – 2011. – Vol. 164. – № 6. – P. 1342–1347.
222. Lewis, V. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI) / V. Lewis, V.Y. Finlay // J Investig Dermatol Symp Proc. – 2004. – Vol. 9. – № 2. – P. 169–180.
223. Madsen, F. Epidemiology of non-hereditary angioedema / F. Madsen, J. Attermann, A. Linneberg // Acta Derm Venereol. – 2012. – Vol. 92. – № 5. – P. 475–479.

224. Management of childhood asthma in general practice / J. Henderson, J. Charles, Y. Pan [et al.] // *Aust Fam Physician*. – 2015. – Vol. 44. – № 6. – P. 349–351.
225. Marco, A. Severe asthma in childhood / A. Marco, K.R. Ross // *Immunol Allergy Clin Noth Am*. – 2019. – Vol. 39. – № 2. – P. 243–257.
226. Matched cohort study of therapeutic strategies to prevent preschool wheezing/asthma attacks / J. Grigg, A. Nibber, J.Y. Paton [et al.] // *J Asthma Allergy*. – 2018. – Vol. 11. – P. 309–321.
227. Maurer, M. Chronic urticaria: an internet survey of health behaviours, symptom patterns and treatment needs in European adult patients / M. Maurer, J.P. Ortonne, T. Zuberbier // *Br J Dermatol*. – 2009. – Vol. 160. – № 3. – P. 633–641.
228. McKeage, K. Omalizumab: a review of its use in patients with severe persistent allergic asthma / K. McKeage // *Drugs*. – 2013. – Vol. 73. – № 11. – P. 1197–1212.
229. Medical Costs and Productivity Loss Due to Mild, Moderate, and Severe Asthma in the United States / H.J. Song, K.V. Blake, D.L. Wilson [et al.] // *J Asthma Allergy*. – 2020. – Vol. 13. – P. 545–555.
230. Meltzer, L.J. Sleep in young children with asthma and their parents / L.J. Meltzer, C.E. Pugliese // *J Child Health Care*. – 2017. – Vol. 21. – № 3. – P. 301–311.
231. Meng, Y.Y. Asthma-related school absenteeism and school concentration of low-income students in California / Y.Y. Meng, S.H. Babey, J. Wolstein // *Prev Chronic Dis*. – 2012. – Vol. 9. – Art. E98.
232. Mental disorders and atopic dermatitis in children and adolescents / M. Muzzolon, S.R.B. Muzzolon, M. Lima [et al.] // *Postepy Dermatol Allergol*. – 2021. – Vol. 38. – № 6. – P. 1099–1104.
233. Misdiagnosis of asthma in schoolchildren / C.L. Yang, E. Simons, R.G. Foty [et al.] // *Pediatr Pulmonol*. – 2017. – Vol. 52. – № 3. – P. 293–302.
234. Misra, L. Angioedema: Classification, management and emerging therapies for the perioperative physician / L. Misra, N. Khurmi, T. Trentman // *Indian J Anaesth*. – 2016. – Vol. 60. – № 8. – P. 534–541.
235. Molecular mechanisms of disease-causing missense mutations / S. Stefl, H. Nishi, M. Petukh [et al.] // *J Mol Biol*. – 2013. – Vol. 425. – № 21. – P. 3919–3936.

236. Monitoring asthma in children / M.W. Pijnenburg, E. Baraldi, P.L. Brand [et al.] // *Eur Respir J.* – 2015. – Vol. 45. – № 4. – P. 906–925.
237. Monoclonal Antibody F1 Binds To the Kringle Domain of Factor XII and Induces Enhanced Susceptibility for Cleavage by Kallikrein / D.M. Ravon, F. Citarella, Y.T. Lubbers [et al.] // *Blood.* – 1995. – Vol. 86. – № 11. – P. 4134–4143.
238. Most Recent National Asthma Data / National Center for Environmental Health. – URL: https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_national_asthma_data.htm – Текст: электронный. (Дата обращения: 19.04.2025)
239. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ACE1) associates with a new type of hereditary angioedema / V. Bafunno, D. Firinu, M. D'Apolito [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2018. – Vol. 141. – № 3. – P. 1009–1017.
240. Mutation Taster. – URL: <https://www.mutationtaster.org/> (Дата обращения: 19.04.2025)
241. Mutational spectrum and phenotypes in Danish families with hereditary angioedema because of C1 inhibitor deficiency / A. Bygum, C.R. Fagerberg, D. Ponard [et al.] // *Allergy.* – 2011. – Vol. 66. – № 1. – P. 76–84.
242. Newborn Sequencing in Genomic Medicine and Public Health / J.S. Berg, P.B. Agrawal, D.B. Bailey [et al.] // *Pediatrics.* – 2017. – Vol. 139. – № 2. – Art. e20162252.
243. Nonallergic angioedema: role of bradykinin / M. Bas, V. Adams, T. Suvorava [et al.] // *Allergy.* – 2007. – Vol. 62. – № 8. – P. 842–856.
244. Novel duplication in the F12 gene in a patient with recurrent angioedema / N. Kiss, E. Barabás, K. Várnai [et al.] // *Clin Immunol.* – 2013. – Vol. 149. – № 1. – P. 142–145.
245. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation / K. Bork, K. Wulff, B.S. Möhl [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2021. – Vol. 148. – № 4. – P. 1041–1048.
246. Novelty in the diagnosis and treatment of angioedema / M. Cicardi, C. Suffritti, F. Perego, S. Caccia // *J Invest Allergol Clin Immunol.* – 2016. – Vol. 26. – № 4. – P. 212–221.

247. Nursing student experiences regarding safe use of electronic health records: a pilot study of the Safety and Assurance Factors for EHR Resilience guides / K.J. Whitt, L. Eden, K.C. Merrill, M. Hughes // *Comput Inform Nurs.* – 2017. – Vol. 35. – № 1. – P. 45–53.
248. Obtulowicz, K. Bradykinin-mediated angioedema / K. Obtulowicz // *Pol Arch Med Wewn.* – 2016. – Vol. 126. – № 1–2. – P. 76–85.
249. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria / M. Maurer, K. Rosén, H.J. Hsieh [et al.] // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 368. – № 10. – P. 924–935.
250. Pajor, N.M. Personalized medicine and pediatric asthma / N.M. Pajor, T.W. Guilbert // *Immunol Allergy Clin Noth Am.* – 2019. – Vol. 39. – № 2. – P. 221–231.
251. Panther Classification System. – URL: <http://www.pantherdb.org/tools/csnpscore.do> (Дата обращения: 19.04.2025)
252. Park, Y.T. Current status of electronic medical record systems in hospitals and clinics in Korea / Y.T. Park, D. Han // *Health Inform Res.* – 2017. – Vol. 23. – № 3. – P. 189–198.
253. PhD-SNPg. – URL: <https://snps.biofold.org/phd-snp/> (Дата обращения: 19.04.2025)
254. PolyPhen-2. – URL: <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/> (Дата обращения: 19.04.2025)
255. PRACTALL Международные клинические рекомендации. – URL: https://medspecial.ru/for_doctors/29/383/ – Текст: электронный. (Дата обращения: 19.04.2025)
256. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis / J. Fricke, G. Ávila, T. Keller [et al.] // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75. – № 2. – P. 423–432.
257. Prevalence of dermatological disorders in Japan: a nationwide, cross-sectional, seasonal, multicenter, hospital-based study / M. Furue, S. Yamazaki, K. Jimbow [et al.] // *J Dermatol.* – 2011. – Vol. 38. – № 4. – P. 310–320.

258. Prevalence, disease burden, and treatment reality of patients with severe, uncontrolled asthma in Japan / H. Nagase, M. Adachi, K. Matsunaga [et al.] // *Allergol Int.* – 2020. – Vol. 69. – № 4. – P. 53–60.
259. Providing Comprehensive Medication Management in Telehealth / M.E. Badowski, S. Walker, S. Bacchus [et al.] // *Pharmacotherapy.* – 2018. – Vol. 38. – № 2. – P. e7–e16.
260. Psychiatric morbidity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria / M. Ozkan, S.B. Oflaz, N. Kocaman [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2007. – Vol. 99. – № 1. – P. 29–33.
261. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized / A. Picardi, D. Abeni, C.F. Melchi [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2000. – Vol. 143. – № 5. – P. 983–991.
262. Psychological Stress in Parents of Children with Atopic Dermatitis: A Cross-sectional Study from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey / H.J. Lee, G.N. Lee, J.H. Lee [et al.] // *Acta Derm Venereol.* – 2023. – Vol. 103. – Art. adv00844.
263. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy / I. Baiardini, A. Giardini, M. Pasquali [et al.] // *Allergy.* – 2003. – Vol. 58. – № 7. – P. 621–623.
264. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity / P. Staubach, A. Eckhardt-Henn, M. Dechene [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2006. – Vol. 154. – № 2. – P. 294–298.
265. Rapid detection by fluorescent multiplex PCR of exon deletions and duplications in the C1 inhibitor gene of hereditary angioedema patients / C. Duponchel, C. Di Rocco, M. Cicardi, M. Tosi // *Hum Mutat.* – 2001. – Vol. 17. – № 1. – P. 61–70.
266. Reference SNP (rs) Report. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs17876030> (Дата обращения: 19.04.2025)
267. Responsiveness and minimal important difference of the urticaria control test / T. Ohanyan, N. Schoepke, B. Bolukbasi [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2017. – Vol. 140. – № 6. – P. 1710–1713.e11.

268. Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children with Atopic Dermatitis / A. Horev, T. Freud, I. Manor [et al.] // *Acta Dermatovenereol Croat.* – 2017. – Vol. 25. – № 3. – P. 210–214.
269. Sequeira, C. Saúde Mental Positiva / C. Sequeira // *Comemorações - Dia Mundial da Saúde Mental*, 2015.
270. SERPING1 mutations in 59 families with hereditary angioedema / A. López-Lera, S. Garrido, O. Roche, M. López-Trascasa // *Mol Immunol.* – 2011. – Vol. 49. – № 1–2. – P. 18–27.
271. Sleep Disturbance in Patients with Urticaria and Atopic Dermatitis: An Underestimated Burden / C. Mann, M. Dreher, H.G. Weeß, P. Staubach // *Acta Derm Venerol.* – 2020. – Vol. 100. – № 6. – Art. adv00073.
272. Study of the Atopic March: Development of Atopic Comorbidities / L. Schneider, J. Hanifin, M. Boguniewicz [et al.] // *Pediatr Dermatol.* – 2016. – Vol. 33. – № 4. – P. 388–398.
273. Successful perinatal management of hereditary angioedema with normal C1 esterase inhibitor and factor XII mutation using C1 esterase inhibitor therapy / K.R. Gibbons, T. Abraham, M. Sandhu [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2017. – Vol. 119. – № 6. – P. 558–559.
274. Systematic literature review of the clinical, humanistic, and economic burden associated with asthma uncontrolled by GINA Steps 4 or 5 treatment / S. Chen, S Golam, J. Myers [et al.] // *Curr Med Res Opin.* – 2018. – Vol. 34. – № 12. – P. 2075–2088.
275. Telemedicine Technologies / B. Fong, A.C.M. Fong, C.K. Li. – 2nd edition. – Wiley, 2020. – 320 p. – ISBN: 978-1119575740. – Текст: непосредственный.
276. The burden of asthma, hay fever and eczema in children in 25 countries: GAN Phase I study / L. García-Marcos, M. Innes Asher, N. Pearce [et al.] // *Eur Respir J.* – 2022. – Vol. 60. – № 3. – Art. 2102866.
277. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU / M. Maurer, M. Abuzakouk, F. Bérard [et al.] // *Allergy.* – 2017. – Vol. 72. – № 12. – P. 2005–2016.

278. The Burden of Chronic Urticaria from Brazilian Patients' Perspective / M.M. Balp, N. Lopes da Silva, J. Vietri [et al.] // *Dermatol Ther (Heidelb)*. – 2017. – Vol. 7. – № 4. – P. 535–545.
279. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: an economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry / S. O'Neill, J. Sweeney, C.C. Patterson [et al.] // *Thorax*. – 2015. – Vol. 70. – № 4. – P. 376–378.
280. The Genetic Basis of Mendelian Phenotypes: Discoveries, Challenges, and Opportunities / J.X. Chong, K.J. Buckingham, S.N. Jhangiani, [et al.] // *Am J Hum Genet*. – 2015. – Vol. 97. – № 2. – P. 199–215.
281. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990–2017 / M. Laughter, M.B.C. Maymone, S. Mashayekhi [et al.] // *Br J Dermatol*. – 2021. – Vol. 184. – № 2. – P. 304–309.
282. The global burden of chronic urticaria for the patient and society / M. Gonçalo, A. Giménez-Arnau, M. Al-Ahmad [et al.] // *Br J Dermatol*. – 2021. – Vol. 184. – № 2. – P. 226–236.
283. The impact of chronic urticaria on the quality of life / B.F. O'Donnell, F. Lawlor, J. Simpson [et al.] // *Br J Dermatol*. – 1997. – Vol. 136. – № 2. – P. 197–201.
284. The impact of uncontrolled asthma on absenteeism and health-related quality of life / B.B. Dean, B.M. Calimlim, S.L. Kindermann [et al.] // *J Asthma*. – 2009. – Vol. 46. – № 9. – P. 861–866.
285. The implementation of clinician designed, human-centered electronic medical record viewer in the intensive care unit: a pilot step-wedge cluster randomized trial / B.W. Pickering, Y. Dong, A. Ahmed [et al.] // *Int J Med Inform*. – 2015. – Vol. 84. – № 5. – P. 299–307.
286. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria / T. Zuberbier, A.H. Abdul Latiff, M. Abuzakouk [et al.] // *Allergy*. – 2022. – Vol. 77. – № 3. – P. 734–766.

287. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update / M. Maurer, M. Magerl, S. Betschel [et al.] // *Allergy*. – 2022. – Vol. 77. – № 7. – P. 1961–1990.
288. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update / M. Maurer, M. Magerl, I. Ansotegui [et al.] // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73. – № 8. – P. 1575–1596.
289. The levels of depression, anxiety and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria / B. Engin, F. Uguz, E. Yilmaz [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2008. – Vol. 22. – № 1. – P. 36–40.
290. The national burden of poorly controlled asthma, school absence and parental work loss among school-aged children in the United States / P.W. Sullivan, V. Ghushchyan, P. Navaratnam [et al.] // *J Asthma*. – 2018. – Vol. 55. – № 6. – P. 659–667.
291. The persistence of chronic spontaneous urticaria in childhood is associated with the urticaria activity score / E. Arik Yilmaz, B. Karaatmaca, P.G. Cetinkaya [et al.] // *Allergy Asthma Proc*. – 2017. – Vol. 38. – № 2. – P. 136–142.
292. The Relationship of Chronic Spontaneous Urticaria with Anxiety and Depression in Children / S. Karaman, E. Karay, Ş. Kutluğ, B. Turedi // *J Pediatr Res*. – 2020. – Vol. 7. – № 2. – P. 158–162.
293. Tosi, M. Molecular genetics of C1 inhibitor / M. Tosi // *Immunobiology*. – 1998. – Vol. 199. – № 2. – P. 358–365.
294. Translating Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores into clinical practice by suggesting severity strata derived using anchor-based methods / C. Charman, A.J. Venn, J.C. Ravenscroft, H.C. Williams // *Br J Dermatol*. – 2013. – Vol. 169. – № 6. – P. 1326–1332.
295. Type II hereditary angioneurotic edema that may result from a single nucleotide change in the codon for alanine-436 in the C1 inhibitor gene / N.J. Levy, N. Ramesh, M. Cicardi [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1990. – Vol. 87. – № 1. – P. 265–268.
296. Uguz, F. Quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria: the impact of Axis I and Axis II psychiatric disorders / F. Uguz, B. Engin, E. Yilmaz // *Gen Hosp Psychiatry*. – 2008. – Vol. 30. – № 5. – P. 453–457.

297. UniProt. – URL: <https://www.uniprot.org/> (Дата обращения: 19.04.2025)
298. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report / M. Maurer, K. Weller, C. Bindslev-Jensen [et al.] // *Allergy*. – 2011. – Vol. 66. – № 3. – P. 317–330.
299. Urticaria and angioedema across the ages / S. Saini, M. Shams, J.A. Bernstein, M. Maurer // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2020. – Vol. 8. – № 6. – P. 1866–1874.
300. Urticaria and infections / B. Wedi, U. Raap, D. Wiczorek, A. Kapp // *Allergy Asthma Clin Immunol*. – 2009. – Vol. 5. – № 1. – Art. 10.
301. Urticaria in adolescence increases the risk of developing new-onset depression: a database study / P.Y. Hsieh, C.Y. Chang, C.C. Chou [et al.] // *J Acute Med*. – 2014. – Vol. 4. – № 3. – P. 120–126.
302. Usability problems do not heal by themselves: national survey on physicians' experiences with EHRs in Finland / J. Kaipio, T. Lääveri, H. Hyppönen [et al.] // *Int J MedInform*. – 2017. – Vol. 97. – P. 266–281.
303. Use of a C1 Inhibitor Concentrate in Adults ≥ 65 Years of Age with Hereditary Angioedema: Findings from the International Berinert® (C1-INH) Registry / A. Bygum, I. Martinez-Saguer, M. Bas [et al.] // *Drugs Aging*. – 2016. – Vol. 33. – № 11. – P. 819–827.
304. Utilization and Costs of Severe Uncontrolled Asthma in a Managed-Care Setting / R.S. Zeiger, M. Schatz, A.A. Dalal [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2016. – Vol. 4. – № 1. – P. 120–129.e3.
305. Validation of the Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT©) using a longitudinal survey of biologic-treated patients with atopic dermatitis / E.L. Simpson, L. Eckert, A. Gadkari [et al.] // *BMC Dermatol*. – 2019. – Vol. 19. – № 1. – Art. 15.
306. Validation of the Urticaria Control Test (UCT) in Children With Chronic Urticaria / C. Prosty, S. Gabrielli, P. Mule [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2022. – Vol. 10. – № 12. – P. 3293–3298.e2.
307. van Dijk, E. The hydrophobic temperature dependence of amino acids directly calculated from protein structures / E. van Dijk, A. Hoogeveen, S. Abeln // *PLoS Comput Biol*. – 2015. – Vol. 11. – № 5. – Art. e1004277.

308. Variant Interpreter. – URL: <https://variantinterpreter.informatics.illumina.com> (Дата обращения: 19.04.2025)
309. Vaz-Drago, R. Deep intronic mutations and human disease / R. Vaz-Drago, N. Custódio, M. Carmo-Fonseca // *Hum Genet.* – 2017. – Vol. 136. – № 9. – P. 1093–1111.
310. Verpy, E. C1 inhibitor mutations which affect intracellular transport and secretion in type I hereditary angioedema / E. Verpy, E. Couture-Tosi, M. Tosi // *Behring Inst Mitt.* – 1993. – № 93. – P. 120–124.
311. Wagenaar-Bos, I.G. Structure and function of C1-inhibitor / I.G. Wagenaar-Bos, C.E. Hack // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2006. – Vol. 26. – № 4. – P. 615–632.
312. Weldon, D. Differential Diagnosis of Angioedema / D. Weldon // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2006. – Vol. 26. – № 4. – P. 603–613.
313. Wi, C.I. Development and initial testing of Asthma predictive index for a retrospective study: an exploratory study / C.I. Wi, M.A. Park, Y.J Juhn // *J Asthma.* – 2015. – Vol. 52. – № 2. – P. 183–190.
314. Williams, P.V. Pharmacologic management of chronic urticaria in pediatric patients: the gap between guidelines and practice / P.W. Williams // *Pediatr Drugs.* – 2020. – Vol. 22. – № 1. – P. 21–28.
315. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) / N. Pearce, N. Ait-Khaled, R. Beasley [et al.] // *Thorax.* – 2007. – Vol. 62. – № 9. – P. 758–766.
316. Yaghmaie, P. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis / P. Yaghmaie, C.W. Koudelka, E.L. Simpson // *Allergy Clin Immunol.* – 2013. – Vol. 131. – № 2. – P. 428–433.
317. Zablotsky, B. Diagnosed allergic conditions in children aged 0–17 years: United States, 2021 / B. Zablotsky, L.I. Black, L.J. Akinbami // *NCHS Data Brief.* – 2023. – № 459. – P. 1–8.
318. Zuberbier, T. Another PROM That Children as Well as Adults Can Use to Monitor Their Chronic Disease / T. Zuberbier // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2022. – Vol. 10. – № 12. – Art. 3299.

319. Zuraw, B.L. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. Four types and counting / B.L. Zuraw // J Allergy Clin Immunol. – 2018. – Vol. 141. – № 3. – P. 884–885.
320. Zuraw, B.L. The pathophysiology of hereditary angioedema / B.L. Zuraw // World Allergy Organ J. – 2010. – Vol. 3. – № 9, Suppl. – P. S25–28.