

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Новгородский государственный университет
имени Ярослава Мудрого»

На правах рукописи

Нора Сергей Андреевич

**Диагностика и оценка течения аллергических заболеваний у больных ВИЧ-
инфекцией посредством компьютерных технологий**

3.1.22 – Инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:
заслуженный работник высшей школы РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Архипов Георгий Сергеевич

Великий Новгород - 2022

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	14
Глава 2. ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПО ДАННЫМ МЕТААНАЛИЗА	18
2.1. Актуальность изучаемой проблемы.....	18
2.2. Влияние инфекционных и иммунных факторов на развитие и течение аллергических заболеваний	19
2.3. Особенности диагностики аллергических заболеваний в клинической практике	26
2.4. Компьютерные системы, используемые в диагностике	36
2.5. Вопросы стандартизации научных исследований.....	39
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	42
3.1. Распространенность аллергической патологии в Новгородской области по данным обращаемости за медицинской помощью.....	42
3.2. Изучение коморбидной связи ВИЧ-инфекции и аллергии.....	45
3.3. Результаты обобщенных сведений о реакциях гиперчувствительности у ВИЧ-инфицированных пациентов с учетом лечения различными группами препаратов ВААРТ	50
3.4. Разработка опросника для пациентов с симптомами аллергических заболеваний.....	51
3.5. Разработка диагностической матрицы аллергических заболеваний	53
3.5.1. Общие сведения о разрабатываемой СППР	53
3.5.2. Обсуждение алгоритма СППР и базы данных аллергических заболеваний	59
3.5.3 Технические данные проекта.....	60
Глава 4. ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ	78
Заключение	81
Выводы	84

Практические рекомендации.....	86
Список использованной литературы.....	87
Список иллюстративного материала.....	100
Список условных сокращений.....	101
Приложение 1. Анкета участника аллергологического исследования.....	103
Приложение 2. Информированное добровольное согласие пациента.....	106

Введение

Развитие общества и медицины в XXI веке претерпевает ряд трансформаций, связанных со внедрением новых инструментов, в особенности цифровых решений. В сфере оказания медицинской помощи постоянно появляются новые диагностические и лечебные инструменты, новые IT-решения, направленные на оптимизацию и совершенствование лечебно-диагностического процесса. Одной из социально значимых проблем современной медицины является ВИЧ-инфекция и сочетанные аллергические заболевания, вызывающие определенные трудности при диагностике и подборе оптимальной терапии.

Эпидемия ВИЧ-инфекции приобретает форму сочетания коморбидных и тяжелых состояний. Однако, несмотря на широкое применение антиретровирусной терапии (АРВТ) число новых случаев в мире остается достаточно высоким и охватывает молодой и работоспособный контингент населения [19, 21]. Среди причин смерти на первом месте находятся СПИД-обусловленные инфекционные и неинфекционные болезни различной природы, связанные с иммуносупрессией, побочными и неблагоприятными осложнениями, включая аллергические заболевания [1, 20].

Сложность диагностики и лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией повышается при наличии у пациентов коморбидных состояний, в том числе аллергических [10]. Аллергические заболевания – иммунопатологические состояния, возникающие при контакте сенсibilизированного макроорганизма со специфическим аллергеном (антигеном), способным вызвать специфический иммунный ответ и характерную клиническую картину. Так сложилось, что термин «аллергия» зачастую использую в широком смысле, охватывающем все известные на сегодняшний день типы гиперчувствительности. Однако более корректно использовать термин «аллергия» лишь к гиперчувствительности 1-го типа (анафилактический тип).

В 1963 году британскими иммунологами Филиппом Джеллом и Робинот Кумбсом было выделено 4 классических типа гиперчувствительности [62]. Под термином «гиперчувствительность» понимают чрезмерную или неадекватную реакцию приобретенного иммунитета [22]. Гиперчувствительность I типа развивается в ответ на повторное попадание в макроорганизм безвредных в норме веществ (аллергенов), вызывающее каскад иммунологических реакций.

По данным исследования WAO (World Allergy Organization), проведенного в 2004 году, в мире аллергическим заболеваниям подвержено до 22% взрослых и детей в различных популяциях [104]. Также по данным Всемирной организации здравоохранения сенсбилизация к одному или более аллергенам среди детей школьного возраста встречается в 40-50% случаев. Рост заболеваемости аллергическими болезнями интенсивно растет в развитых странах на протяжении последних 50 лет [108].

Аллергические заболевания оказывают значительный экономический ущерб. По данным американских исследователей экономический ущерб от пищевой аллергии в США оценивается в \$24,8 миллиардов ежегодно (\$4184 в год на одного ребёнка) [67]. По данным американских исследователей данную сумму можно сократить на 30-90% при условии оптимизации лечения, ранней диагностики и предупреждения развития данных заболеваний. Зачастую, данные потери связаны с поздней диагностикой. Так, диагностика некоторых аллергических заболеваний затягивается на длительный срок, причем усугубляется поздним обращением самих пациентов. Кроме того, следует учитывать недиагностированные случаи, не включенные в статистические данные.

Особенно важную роль в развитии иммунитета и аллергических реакций человека играет микробная колонизация кишечника [33]. Несомненно, на развитие аллергических заболеваний влияет количественный и качественный состав микрофлоры. В одном из исследований показан разный уровень иммуногенности микроорганизмов: состав и количество лактобактерий, в основном, зависят от иммунной системы организма человека, по сравнению с менее иммуногенными бифидобактериями [14]. Микробиота содержит в своем составе ряд компонентов,

способных активировать как врожденный, так и приобретенный иммунитет. При ВИЧ-инфекции определенное значение в модификации микрофлоры играют препараты АРВТ.

Различный состав микробиоты носовой полости обеспечивает различный уровень сенсибилизации организма к определенным аллергенам. Эпителий носовой полости и слизистые клетки синтезируют огромное количество различных антимикробных веществ. Эти клетки имеют множество паттерн-распознающих рецепторов, таких как TLRs и T2Rs [71]. Ассоциированное с Th2 воспаление при аллергическом рините, бронхиальной астме или эозинофильном синдроме связано с дисрегуляцией отдельных элементов врожденного иммунитета, таких как hBD-2, антилейкопротеиназа, J-цепь иммуноглобулинов, SP-A, TLRs [71, 98]. Также продукты жизнедеятельности микроорганизмов являются лигандами для этих рецепторов и факторов врожденного иммунитета. Кроме того, *Staphylococcus Aureus* способен выступать в роли суперантигена, способствующего развитию иммунного воспаления за счет выработки провоспалительных цитокинов IL-3, IL-4, IL-13 [71, 79, 99].

Кожные аллергические заболевания также развиваются на фоне изменения качественного и количественного состава микробиоты. В норме в разных областях кожных покровов содержатся разные микроорганизмы. Преимущественно на коже присутствуют Actinobacteria (род *Propionibacterium* и *Corynebacterium*), Firmicutes (род *Staphylococcus*), Proteobacteria и Bacteroides [65, 72]. Условно-патогенный *Staphylococcus epidermidis* распространен по всей кожной поверхности, но обычно колонизирует кожу головы, подмышечной области, ноздрей, что способно вызвать иммунопатологическое воспаление [89].

Таким образом, увеличивающиеся темпы роста аллергических заболеваний, их тяжесть и поздняя диагностика требуют внедрения новых средств диагностики, включая скрининговые методики. При этом специалисты большинства врачебных направлений, работающие с иммунокомпрометированными пациентами, должны использовать современный комплексный подход к диагностике аллергических за-

болеваний с использованием передовых технологических и информационных технологий.

Дополнительно следует учитывать направления систематизации и автоматизации, которые активно внедряются во многие сферы жизни современного общества. Эти процессы крайне быстро развиваются за счет активного внедрения компьютерных технологий, в том числе и в медико-биологической сфере.

При консультации пациента и диагностическом поиске врач любой специальности использует значительное количество информации. Получать дополнительную информацию для решения задач диагностики и лечения специалисту приходится постоянно из научных журналов, клинических рекомендаций, протоколов диагностики и т. д. Однако даже использование этих ресурсов может повлечь за собой определенные трудности и сложности из-за возможных ошибок в самих источниках, потере актуальности изложенного материала. Очевидным решением в диагностике сложных случаев в аллергологии является обсуждение со специалистами других направлений. Однако современный уровень технологий предоставляет альтернативные варианты проверки и систематизации медицинских знаний и корректности их применения во врачебной деятельности.

При постоянно растущем и обновляющемся потоке медицинской информации, которой должен оперировать специалист в современной медицинской практике, становится необходимым внедрение автоматизации в диагностический процесс. Автоматизация в широком смысле слова подразумевает набор технических и методических средств с целью частичного или полного освобождения человека от участия в решении поставленной задачи. Автоматизация как ветвь научно-технического прогресса не обходит стороной ни одну из сфер деятельности современного общества, в том числе и медицину. Однако введение автоматизации в практику врача-специалиста должно быть рациональным и обоснованным.

Одним из наиболее оптимальных решений по автоматизации диагностического процесса в медицине является использование автоматизированных систем, построенных на принципе диагностической матрицы. Основные идеи диагностической матрицы, используемые в данной работе, были взяты из работ Ю.Г. Гаев-

ского, разработавшего диагностическую матрицу для диагностики кардиологических заболеваний [5]. Истоки идеи были заложены Наумовым Л.Б. в книге «Нажмите кнопку, коллега» [15].

Разработка диагностической матрицы позволяет переложить врачебный опыт на IT-решения, такие как системы поддержки принятия решений (СППР). Во всем мире ведутся разработки и активно внедряются автоматизированные системы, в том числе и в клинической практике (системы поддержки принятия клинических решений, СППКР). Преимущества таких систем складываются из высокой гибкости их использования. Специалисту предлагается возможность самостоятельно принимать решения на основе принятых СППКР решений, в то же время специалист может самостоятельно вносить необходимые изменения на любом этапе автоматизированной диагностики. Такой подход снижает риск врачебной ошибки, снижает трудозатраты на проведение рутинных диагностических действий, позволяя специалисту работать и развиваться в совершенствовании своих знаний и навыков.

Кроме того, важным является всестороннее изучение иммунологических особенностей при аллергических заболеваниях и коморбидных состояниях. Исследование коморбидности аллергических заболеваний играет важную роль в диагностическом процессе и дальнейшем подборе оптимальной терапевтической схеме, что особенно важно при риске развития аллергических реакций и наличии у пациента иммунодефицитных состояний (в том числе ВИЧ-инфекции).

Таким образом, использование принципа диагностической матрицы для диагностики аллергических заболеваний позволяет обеспечить комплексный подход к диагностике и оптимизировать диагностический процесс в условиях цифровой экономики.

Целью настоящего исследования является разработка комплексных методов диагностики и оценка течения аллергических заболеваний при ВИЧ-инфекции на основе применения современных компьютерных технологий для повышения качества лечебно-диагностических мероприятий у этой категории пациентов.

Для достижения поставленной цели были поставлены следующие задачи:

1. Провести анализ современных методов исследования аллергических заболеваний с использованием компьютерных технологий и частоту аллергических заболеваний на фоне иммунодефицитных состояний при ВИЧ-инфекции.
2. Изучить частоту развития реакций гиперчувствительности при ВИЧ-инфекции и маркеры развития аллергических реакций у ВИЧ-инфицированных пациентов.
3. Разработать диагностическую матрицу как элемента контроля за появлением и течением аллергических заболеваний на фоне иммуносупрессии и антиретровирусной терапии.

Научная новизна исследования заключается в том, что впервые на основе современных компьютерных технологий была разработана диагностическая матрица аллергических заболеваний. Был создан новый программный инструмент на основе системы поддержки принятия решений (СППР) и разработанной диагностической матрицы для диагностики аллергических заболеваний с использованием современных компьютерных технологий. Была разработана база данных аллергических заболеваний и симптомов, построенная по принципу диагностической матрицы. Также достоверно была доказана связь изменения показателей иммунного статуса и риска развития аллергических реакций у ВИЧ-инфицированных пациентов. На способ диагностики аллергических заболеваний с использованием диагностической матрицы получен патент на изобретение, база данных аллергических заболеваний защищена авторским правом (свидетельство о государственной регистрации базы данных).

Методология и методы исследования. В диссертационном исследовании были использованы методы научного познания с применением системного подхода, принципов стандартизации научных исследований. В разработках использовались принципы логического и смешанного типов мышления врача. В диссертационной работе использовались современные компьютерные технологии, ретроспективный анализ клинических и литературных данных, статистические методы

обработки данных, системы стандартизации диагностических и исследовательских процессов.

Теоретическая значимость. В ходе исследования были уточнены патогенетические и клинические аспекты ВИЧ-инфекции, затрагивающие вопросы коморбидности ВИЧ и аллергической патологии. Были показаны факторы, влияющие на течение ВИЧ-инфекции и аллергических заболеваний, и их влияние на диагностику и эффективность лечения. Была показана связь между развитием аллергических реакций в форме лекарственной аллергии и показателями иммунного статуса у ВИЧ-инфицированных пациентов. В ходе исследования были изучены основные группы препаратов высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) и возможные нежелательные явления, способные привести к снижению приверженности пациентов к терапии. Проанализированы современные компьютерные решения, используемые в медицинской, продемонстрирована актуальность и целесообразность их применение при диагностике аллергических заболеваний и выявления коморбидных особенностей ВИЧ-инфекции. Детально изучена возможность применения СППР в клинической диагностике ВИЧ-инфекции и аллергических заболеваний. В основу СППР заложен принцип диагностической матрицы, отражающий смешанный (логический и вероятностный) тип принятия решений врача-специалиста.

Практическая значимость. Была разработана диагностическая матрица аллергических заболеваний, адаптированная для скрининга и применения в первичном звене здравоохранения. Диагностическая матрица использована для разработки СППР как инструмента диагностики аллергических заболеваний. Была показана связь изменения показателей иммунного статуса и риска развития аллергических реакций у ВИЧ-инфицированных пациентов. Описаны варианты влияния аллергических реакций на ВААРТ на увеличение вирусной нагрузки ВИЧ и снижение приверженности пациентов к терапии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Текущий уровень использования компьютерных технологий в медицинских учреждениях первичного звена не позволяет в полной мере оптимизировать и ав-

томатизировать процесс диагностики аллергических заболеваний, в том числе у больных с ВИЧ-инфекцией.

2. Аллергические заболевания остаются социально значимой проблемой в Новгородской области. Для упрощения диагностики и оптимизации проводимой терапии, в том числе у ВИЧ-инфицированных пациентов с аллергопатологией, необходима разработка и внедрение высокоэффективных современных технологий.

3. У лиц с ВИЧ-инфекцией наиболее частым проявлением коморбидности, связанным с реакциями гиперчувствительности, является аллергическая реакция на различные лекарственные препараты (59%), в том числе и аллергические реакции на АРВТ (8%). Имеется определенная связь изменения показателей иммунного статуса и отягощенного аллергоанамнеза ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким риском развития лекарственной аллергии (показатель числа CD3+ клеток, $p < 0,003$).

4. Использование разработанной диагностической матрицы позволяет стандартизировать процесс диагностики, значительно ускорить и повысить качество диагностики, что может быть использовано в компьютерных технологиях СППР для оптимизации процесса диагностики аллергических заболеваний.

Степень достоверности и апробация работы. Степень достоверности проведенной диссертационной работы определяется достаточным количеством наблюдений с использованием современных методов исследований. Использованные статистические и информационные методы соответствуют цели и задачам диссертационного исследования. Изложенные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и являются закономерным следствием анализа полученных результатов.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу Государственного областного бюджетного учреждения здравоохранения "Новгородский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями «Хелпер» (ГОБУЗ «Центр Хелпер»), а также в учебный процесс кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней института медицинского образования Федерального государственного бюджетного образова-

тельного учреждения высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого» (ФГБОУ ВО НовГУ).

Результаты исследования доложены на: XXV научно-практической конференции сотрудников и студентов ИМО, секция «Молодые ученые. Терапия», 28 марта 2018 года, г. Великий Новгород; XXV научно-практической конференции сотрудников и студентов ИМО, секция «Инфекционные болезни, эпидемиологии, дермато-венерология», 11 апреля 2019 года, г. Великий Новгород; V междисциплинарном медицинском форуме «Беломорские зори», секция «Актуальные вопросы инфектологии, эпидемиологии и социально-значимых заболеваний», 21 октября 2020 года, г. Архангельск; VII междисциплинарном медицинском форуме «Ильменские встречи», секция «Междисциплинарные аспекты инфектологии, эпидемиологии и пульмонологии» 11 февраля 2021 года, г. Великий Новгород; научно-практическом симпозиуме с международным участием «Вирусные инфекции. Проблемы, подлежащие междисциплинарному решению», 22 марта 2021 года, г. Санкт-Петербург.

Результаты диссертационного исследования защищены авторским правом: свидетельство о государственной регистрации базы данных «База данных аллергических заболеваний» №2018621045 от 10.07.2018, патент на изобретение «Способ диагностики аллергических заболеваний» №2720900 от 14.05.2020 (приоритет от 11.10.2018).

По теме диссертационной работы опубликовано 16 печатных работ, в том числе 3 публикации в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 1 патент на изобретение, 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Личный вклад автора. Тема диссертационного исследования, постановка цели и задач были согласованы с научным руководителем. Анализ литературных источников, отбор пациентов осуществлялись автором работы самостоятельно. Разработка базы данных, статистический анализ, визуализация результатов выполнены диссертантом самостоятельно. Разработка СППР осуществлена при под-

держке лаборатории медицинской информатики ФГБОУ ВО НовГУ по техническому заданию, разработанному диссертантом.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 106 страницах компьютерного набора и состоит из разделов: введение, 4 главы с результатами диссертационного исследования (материалы и методы, теоретическое обоснование, результаты собственных исследований, перспективы дальнейшего изучения), заключение, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы (включает 110 источников, в т.ч. 34 отечественных и 76 иностранных), список иллюстративного материала (работа иллюстрирована 10 таблицами и 7 рисунками), список условных сокращений, 2 приложения.

Глава 1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения особенностей протекания аллергических реакций у ВИЧ-инфицированных пациентов использовались данные первичной документации (учётная форма №025/у) пациентов ГОБУЗ «Новгородский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями «Хелпер» (далее – Центр).

Проведен анализ данных пациентов Центра, проживающих на территории Новгородской области (1020 случаев ВИЧ-инфицирования). Учтена информация об отягощенном аллергоанамнезе (121 случай), полученная со слов пациентов и по результатам осмотра врача-аллерголога. Дополнительными параметрами анализа являлись данные лабораторных исследований: молекулярно-биологического исследования плазмы крови на количественное содержание РНК вируса иммунодефицита человека типа-1 (HIV-1) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); оценка иммунного статуса (показатели абсолютного и относительного содержания лимфоцитов, Т-хелперов с фенотипом CD3+CD4+, Т-цитотоксических клеток с фенотипом CD3+CD8+, иммунорегуляторный индекс CD4/CD8, содержание эозинофилов, базофилов).

Одним из основных методов, использованных в диссертационной работе, является метод, основанный на принципе диагностической матрицы, ранее использованной для диагностики кардиологических состояний [5]. Первоначальные идеи диагностической матрицы были заложены Наумовым Л.Б. в книге «Нажмите кнопку, коллега» [15].

Принцип диагностической матрицы позволяет переложить врачебный опыт на IT-решения, такие как системы поддержки принятия решений (СППР) и их варианты, используемые в клинической практике (СППКР). Преимущества таких систем складываются из высокой гибкости их использования.

СППР в широком смысле слова представляет собой компьютерную автоматизированную систему, предназначенную для помощи людям в решении сложных ситуаций. В настоящей работе за основу взята система поддержки принятия кли-

нического решения. СППКР представлена двумя базовыми компонентами: базой данных и экспертной системой. База данных предназначена для систематизации медицинских знаний и их использования в экспертной системе. Экспертная система необходима для работы с базой данных при использовании определенных алгоритмов для оптимизации диагностического поиска. СППКР разрабатывалась для решения клинических и лабораторных задач при диагностике аллергических заболеваний.

В качестве источника информации для создания базы данных аллергических заболеваний и их симптомов использовались различные литературные источники: клинические рекомендации, научные журналы последних лет и др.

Разработанный в ходе диссертационного исследования способ диагностики аллергических заболеваний на основе принципа диагностической матрицы защищен авторским правом, получен патент на изобретение [17]. Принципы диагностики строятся на запатентованной модели исследования по принципу диагностической матрицы. На начальном этапе диагностики осуществляется опрос и осмотр пациента с целью выявить отдельные (значимые для диагностики) симптомы. На следующем этапе (дополнительный этап) происходит уточнение сведений для дифференциальной диагностики и, при необходимости, дополнительное физикальное, лабораторное, инструментальное или специальное обследование пациента. На заключительном этапе осуществляется уточнение диагноза путем проверки дополнительных симптомов.

Для оценки ежегодного прироста числа диагностированных случаев аллергических заболеваний в Новгородской области использовались методики расчета относительного прироста и среднего темпа роста. Относительный прирост за изучаемый год оценивался по формуле:

$$\text{ОП} = \frac{(N1-N2)}{N2} \times 100\%, \quad (1)$$

где ОП – относительный прирост за изучаемый год, N1 – число диагностированных случаев за изучаемый год, N2 – число диагностированных случаев в предыдущем году.

Для оценки среднего темпа прироста (снижения) использовалась следующая формула:

$$СП = \frac{(ОП_1 + ОП_2 + \dots + ОП_n)}{n}, \quad (2)$$

где СП – средний темп прироста, ОП – относительный прирост за каждый изучаемый год, n – период в годах, используемый для оценки показателя.

В ходе проведения диссертационного исследования была разработана анкета (приложение 1), предназначенная для оценки состояния пациентов с симптомами аллергических заболеваний. Разработанная анкета преследует 2 цели: оценка состояния пациентов для дальнейшей диагностики с использованием методики диагностической матрицы (преддиагностика) и отбор пациентов для создания когорт с целью дальнейшего изучения аллергических заболеваний молекулярно-генетическими методами. Хотя настоящая диссертационная работа не предполагает молекулярно-генетического исследования пациентов с аллергическими заболеваниями, однако она предоставляет важные инструменты и методики для их проведения.

Для создания опросника использовались вопросы из опросника ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) [38], адаптированные для взрослого контингента пациентов. Также использовались критерии UK Working Party в вопросах, характеризующих развитие у пациентов атопического дерматита [105, 106]. Часть вопросов UK Working Party также ссылается на инструменты ISAAC, в связи с чем в настоящей работе указаны и используются оба источника.

Для статистической обработки полученных в ходе исследования данных применялись критерий Стьюдента (t) для оценки статистической значимости различий средних величин изучаемых показателей иммунного статуса. Также использовался критерий χ^2 Пирсона для оценки статистической значимости различий аллергических проявлений у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Также в ходе исследования были обобщены сведения о нежелательных побочных реакциях при приеме ВИЧ-инфицированными пациентами препаратов для высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ). Были приведены данные

не только настоящей диссертационной работы, но и данные матанализа по изучаемой проблеме.

Глава 2. ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПО ДАННЫМ МЕТААНАЛИЗА

2.1. Актуальность изучаемой проблемы

Аллергические заболевания – актуально социально-значимая проблема. По данным Всемирной организации по аллергии (World Allergy Organization, WAO) до 22% взрослых и детей в различных популяциях подвержены развитию аллергических заболеваний [104]. Среди детей школьного возраста сенсibilизация к одному или более аллергенам встречается в 40-50% случаев. Рост аллергических заболеваний в развитых странах продолжается уже более 50 лет, а число диагностированных случаев аллергии увеличивается в 2 раза за каждые 10 лет.

Аллергические проявления при ВИЧ-инфекции развиваются на фоне общей аллергизации населения планеты [29]. Увеличение числа аллергических заболеваний связано со множеством факторов, среди которых большой вес имеют процессы урбанизации, экологии, технологий производства продуктов питания, а также ряд эндогенных процессов (генетическая предрасположенность, накопление аллергенов и гаптенонв и др.).

Рост числа аллергических реакций оказывает существенное влияние на экономику. Так, по данным американских исследователей, экономический ущерб от пищевой аллергии в США оценивается в \$24,8 миллиардов ежегодно (\$4184 в год на одного ребенка) [67]. Причем траты медицинской службы составили \$352,39 на каждого госпитализированного ребенка с пищевой аллергией, \$212,11 на каждое амбулаторное посещение ребенка, \$144,77 на каждый экстренный вызов скорой медицинской помощи. Остальные экономические потери связаны с расходами семей на лечение, питание, содержание ребенка с пищевой аллергией.

Lim et al (2017) провели анализ данных, который показал, что расходы медицинской службы в США, связанные с атопическим дерматитом, составили \$314 миллионов в 2013 году [76]. Несмотря на огромные траты на диагностику и лече-

ние атопических болезней как со стороны государства, так и со стороны семейного бюджета, стоит учитывать и появление новых высокотехнологичных способов диагностики и лечения, которые, с одной стороны, могут улучшить качество оказания помощи, и, с другой стороны, уменьшить экономический ущерб от атопических болезней [42].

Данную сумму можно сократить на 30-90% при условии оптимизации лечения, ранней диагностики и развития превентивной диагностики, ведь зачастую данные потери связаны с поздней диагностикой. Также следует помнить о недиагностированных случаях аллергии.

2.2. Влияние инфекционных и иммунных факторов на развитие и течение аллергических заболеваний

Иным, немаловажным аспектом изучения аллергических заболеваний, является понимание роли инфекционных и иммунных факторов в развитии патологического процесса. Так, известно, что формирование иммунитета происходит на фоне микробной колонизации кишечника, которая играет в данном процессе ведущую роль [14]. Известно, что количественный и качественный состав микробиоты кишечника влияет на развитие аллергических реакций у человека, связанных с причинно-значимыми продуктами питания. В одном из исследований показан разный уровень иммуногенности микроорганизмов: состав и количество лактобактерий, в основном, зависят от иммунной системы организма человека, по сравнению с менее иммуногенными бифидобактериями [43].

Несмотря на то, что вопрос влияния кишечной микрофлоры на иммунную систему изучен недостаточно, имеются значимые научные данные, позволяющие заключить, что кишечная микробиота содержит комплекс факторов, активизирующих специфические и неспецифические механизмы иммунного ответа [9].

Различный состав микробиоты носовой полости обеспечивает различный уровень сенсибилизации организма к определенным аллергенам [23]. Эпителий

носовой полости и слизистые клетки синтезируют огромное количество различных антимикробных веществ. Эти клетки имеют множество паттерн-распознающих рецепторов (TLRs и T2Rs) [71]. Ассоциированное с Th2 воспаление при аллергическом рините, бронхиальной астме или эозинофильном синдроме связано с дисрегуляцией отдельных элементов врожденного иммунитета, таких как hBD-2 [44], антилейкопротеиназа, J-цепь иммуноглобулинов, сурфактантный белок А [58], толл-подобные рецепторы [98]. Также продукты жизнедеятельности микроорганизмов являются лигандами для этих рецепторов и факторов врождённого иммунитета.

Аллергические поражения кожных покровов развиваются на фоне изменения состава микробиоты кожи. В норме количество и состав микрофлоры варьируется в зависимости от рассматриваемой области кожных покровов. Преимущественно на коже присутствуют Actinobacteria (род *Propionibacterium* и *Corynebacterium*), Firmicutes (род *Staphylococcus*), Proteobacteria и Bacteroides [65], условно-патогенным *staphylococcus epidermidis* [89]. Исследователи ассоциируют развитие atopического дерматита с колонизацией и частыми инфекциями *Staphylococcus aureus* [41], а также повышенной колонизацией *Streptococcus epidermidis* [69]. Грибы рода *Malassezia* также являются частой причиной развития atopического дерматита [91], имеется доказанная связь высокого уровня специфических IgE антител к *Malassezia* у больных atopическим дерматитом [50].

Кроме микробного обсеменения организма человека важно учитывать и измененную функцию иммунного ответа. Всего существует 3 типа иммунных нарушений: гипofункция (иммунодефициты), гиперфункция (гиперчувствительность) и дисфункция (аутоиммунные нарушения). Нарушения иммунного ответа могут встречаться как изолированно, так и комбинированно. В связи с этим крайне важно учитывать коморбидность иммунологических нарушений, таких как реакции гиперчувствительности и иммунодефициты. Особенно актуально изучение повышенной чувствительности у иммунокомпрометированных лиц, подверженных воздействию вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).

ВИЧ-инфекция – актуальная социально значимая проблема, требующая постоянного контроля и оптимизации диагностических и лечебных протоколов. Возбудителем ВИЧ-инфекции чаще всего является вирус иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1), однако встречаются случаи инфицирования и вирусом иммунодефицита человека 2-го типа (ВИЧ-2) [8].

Ситуация с распространением ВИЧ-инфекции меняется в зависимости от региона и временного промежутка, однако отмечается общая тенденция к увеличению заболеваемости [18], о чем говорит статистика заболеваемости ВИЧ-инфекцией по России [7]. Количество серопозитивных результатов лабораторного скрининга по ВИЧ-инфекции также показывает закономерный рост (таблица 1), который, с одной стороны, связан с большим охватом скринингом ВИЧ-инфекции и, с другой стороны, общим ростом заболеваемости ВИЧ-инфекцией. В таблице 1 количество новых выявленных серопозитивных к ВИЧ среди обследованных на антитела к ВИЧ в России за 2012-2014 гг. получены из информационного бюллетеня №41 [3], за 2015-2019 гг. – из информационного бюллетеня №45 [4], за 2020 год – из справки по ВИЧ-инфекции за 2020 год [28]. Данные по Новгородской области предоставлены ГОБУЗ «Новгородский центр "Новгородский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями "Хелпер" (ГОБУЗ Центр "Хелпер")».

Таблица 1 – Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией в России и Новгородской области

Год	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Количество новых случаев ВИЧ в России	72840	81951	94185	100959	104220	108680	105688	99379	88154
в т.ч. в Новгородской области	382	318	269	340	293	306	325	352	249

Проблема ВИЧ-инфекции, как правило, не ограничивается монозаболеванием. Часто при ВИЧ-инфекции наблюдаются явления коморбидности, характеризующиеся наличием сопутствующего туберкулеза [53], гепатита С [74, 92], гепатита В [39], сахарного диабета [55, 63], гипертонической болезни [63], аллергии [2, 13] и других патологических состояний. При каждом варианте коморбидности

имеется ряд особенностей течения, которые следует учитывать при диагностике аллергических заболеваний и подборе терапии.

Вопрос коморбидности ВИЧ-инфекции и аллергии представляет особый интерес ввиду недостаточного количества достоверных научных данных. Само понимание механизмов сочетания иммунопатологических состояний способно улучшить понимание отдельных особенностей течения ВИЧ-инфекции и оптимизировать существующие алгоритмы диагностики и лечения.

Аллергическая реакция в организме человека протекает по следующему принципу. При первичном контакте вещества-аллергена с макроорганизмом происходит его контакт с антигенпрезентирующей клеткой (АПК), осуществляющей процессинг и презентацию аллергена Т-хелперам 2-го типа (Th2). Активация Т-хелперов 2-го типа приводит к синтезу цитокинов интерлейкин-4 (ИЛ-4) и интерлейкин-10 (ИЛ-10), приводящему к дифференцировке наивных В-клеток и синтезу ими специфических к презентованному аллергену иммуноглобулинов класса Е (sIgE). Важно отметить, что продукция ИЛ-4 ингибирует деятельность Т-хелперов 1-го типа (Th1), что приводит к снижению активности клеточного звена иммунитета и снижению резистентности организма человека к внутриклеточным паразитам.

Развитие аллергических реакций у ВИЧ-инфицированных пациентов может быть связано с несколькими причинами. Первая причина связана с тем, что ВИЧ является хронической инфекцией. Длительное персистирование ВИЧ в организме человека может являться специфическим триггером развития аллергии [13]. У ВИЧ-позитивных пациентов также не исключается наличие генетической предрасположенности к развитию аллергических реакций. Исследователями обнаружено несколько значимых генетических предикторов развития аллергии [30, 68, 85].

Также имеется предположение, что аллергические реакции у ВИЧ-инфицированных пациентов являются следствием глистной инвазии [13, 27, 46]. Изучение коморбидности ВИЧ-инфекции и глистной инвазии является предметом отдельного научного исследования, однако, в рамках настоящей диссертационной

работы следует отметить несколько важных аспектов. Высокая гельминтная «нагрузка» коррелирует с высокой вирусной нагрузкой ВИЧ, а успешная дегельминтизация приводит к существенному снижению вирусной нагрузки ВИЧ [107]. В то же время, по мнению других исследователей, антигельминтная терапия у ВИЧ-инфицированных не приводит к значимому улучшению показателей иммунного статуса и не является обязательной в эндемичных зонах [82, 103]. Аллергический синдром при глистной инвазии чаще проявляется в форме крапивницы, кожного зуда и сыпи [34].

Понимание механизмов сочетания таких иммунопатологических состояний, как ВИЧ-инфекция и аллергические реакции, способно улучшить понимание отдельных особенностей течения ВИЧ-инфекции и оптимизировать существующие диагностические и лечебные алгоритмы [12]. В контексте коморбидности ВИЧ-инфекции и аллергии важно изучить проявления лекарственной гиперчувствительности в ответ на антиретровирусную терапию как одно из возможных проявлений соматической патологии [26]. Так, установлено, что у более чем 50% ВИЧ-инфицированных отмечались кожные высыпания различной степени выраженности в ответ на антиретровирусную терапию [52], а также другие формы аллергических реакций на отдельные препараты антиретровирусной терапии [90]. Для лечения ВИЧ-инфекции используется несколько групп антиретровирусных препаратов: нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы протеазы, ингибиторы синтеза, ингибиторы интегразы, ингибиторы С-С-рецептора хемокина 5 (CCR5). Для удобства восприятия изложенного материала сведения по основным реакциям на препараты антиретровирусной терапии представлены в таблице 2.

Ниже приведены сведения по аллергическим реакциям, возникающим при приеме отдельных групп препаратов антиретровирусной терапии. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) способны вызывать аллергические реакции, проявляющиеся в виде макулопапулезной или уртикарной сыпи (на примере приема абакавира – в 2,3-9% случаев) [45]. Другой представитель группы

НИОТ (тенофовир) вызывает макулопапулезную или уртикарную сыпь в 5-7% случаев [110], описаны случаи фотодерматита [100].

Таблица 2 – Реакции гиперчувствительности на некоторые препараты АРВТ

Группа препаратов	Представители группы	Описанные реакции гиперчувствительности
НИОТ	Абакавир	Макулопапулезная и уртикарная сыпь (2,3–9% случаев)
	Тенофовир	Макулопапулезная и везикулярная сыпь (5–7% случаев), фотодерматиты
ННИОТ	Ниверапин	Макулопапулезная сыпь (15–32% случаев)
	Эфавиренз	Кожная сыпь легкой или средней степени тяжести
ИП	Атазанавир	Сыпь, гипербилирубинемия (6% случаев)
	Дарунавир	Сыпь, повышение уровня печеночных трансаминаз (редко, 6,7% случаев)
	Лопинавир	Сыпь, повышение уровня печеночных трансаминаз (2–4% случаев)
ИС	Энфувиртид	Крайне редко (<1% случаев), описаны отдельные случаи
Ингибиторы CCR5	Маравирок	Крайне редко, возможна сыпь, кашель
ИИ	Ралтегравир	Повышенное потоотделение (4% случаев), зуд (2,3–6,7% случаев)
	Долутегравир	Крайне редко возможны реакции лекарственной гиперчувствительности (<1% случаев)
	Элвитегравир	Редкие аллергические реакции

Из группы нунуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) были рассмотрены препараты ниверапин и эфавиренз. Ниверапин способен вызвать макулопапулезную сыпь (15-32% случаев), проявляющуюся в период от 10 дней до 6 недель от начала приема препарата, протекающую в легкой форме и имеющую тенденцию к саморазрешению даже без отмены препарата [86, 97].

Эфавиренз способен вызвать аллергическую реакцию, проявляющуюся сыпью легкой или средней степени тяжести [110].

Атазанавир (ингибиторы протеазы, ИП) вызывает кожную сыпь и гипербилирубинемию в 6% случаев [96]. Дарунавир может вызвать аллергическую сыпь и повышение уровня печеночных трансаминаз в 6,7% случаев [80]. Лопинавир (в составе комбинированных препаратов) может вызывать сыпь и повышение уровня печеночных трансаминаз в 2-4% случаев [47].

Группа ингибиторов слияния (ИС) редко вызывают аллергические реакции. Были описаны случаи гиперчувствительности на введение энфувиртида при наличии у пациента гепатотоксического синдрома [93]. У ингибиторов CCR5 (маравирок) не описано закономерных аллергических реакций при приеме препарата, среди описанных единичных случаев известны проявления сыпи, кашля [54, 66].

Ингибиторы интегразы (ИИ) также могут вызывать аллергические реакции, но в редких случаях. При употреблении ралтегравира описаны случаи повышенного потоотделения (4% случаев) и зуда (2,3-6,7% случаев) [45]. Прием долутегравира не провоцирует развитие аллергических реакций, в проведенных исследованиях отмечено менее 1% случаев нежелательных явлений при наличии в схеме АРВТ долутегравира [102]. Реакции на элвитегравир (препарат, входящий в состав комплексных препаратов для АРВТ) описаны в клинических испытаниях [75]. При приеме элвитегравира аллергические реакции развиваются в 2 раза реже по сравнению с таковыми при использовании схем, в которых присутствует эфавиренз [35].

Изучение коморбидных состояний при ВИЧ-инфекции является важным и перспективным направлением научных исследований и должно проводиться с использованием молекулярно-генетических и иммуногенетических методов. Особенно перспективно изучение коморбидности ВИЧ-инфекции и аллергических реакций в контексте молекулярной генетики с целью выявления причинно-значимых генетических маркеров.

В некоторых исследованиях показана четкая связь между развитием реакций гиперчувствительности в ответ на прием пациентами абакавира и наличием

варианта rs2395029 (*57:01) в гене HLA-B [81]. Также с высоким уровнем достоверности показано, что гиперчувствительность к ниверапину ассоциирована с HLA-Cw8 и HLA-B14 антигенами [77]. При изучении группы испытуемых, принимавших ниверапин и эфавиренз, была установлена достоверная связь между аллелем HLA-DRB101*01 и появлением сыпи при приеме данных препаратов [101].

2.3. Особенности диагностики аллергических заболеваний в клинической практике

Для оценки значимости настоящего диссертационного исследования важно понимать сложность диагностики аллергических заболеваний. Как правило, аллергические заболевания представляют собой группу патологий, имеющих мультифакторную этиологию и патогенез и требующих изучения экологических, наследственных, социальных, психологических и иных факторов.

Так, известно, что аллергические заболевания у детей по распространённости занимают первое место среди всех неинфекционных заболеваний детского возраста, при чем в структуре аллергических болезней ведущее место принадлежит атопическому дерматиту – хроническому аллергическому заболеванию, развивающемуся у лиц с генетическими предикторами развития атопии, характеризующееся хроническим рецидивирующим течением с клиническими проявлениями, зависящими от возраста. Атопический дерматит проявляется экссудативными или лихеноидными высыпаниями, повышенной чувствительностью к специфическим и неспецифическим раздражителям. Повышение уровня сывороточного IgE является важным диагностическим критерием атопического дерматита, но не является обязательным показателем для диагностики. Количество критериев и факторов, которые необходимо учитывать при диагностике аллергических заболеваний, будет рассмотрено на примере такого сложного и социально значимого заболевания, как атопический дерматит.

Атопический дерматит представляет собой актуальную проблему педиатрии. Манифестация данного заболевания в большинстве случаев возникает в раннем детском возрасте (до 60-70% случаев). Атопический дерматит имеет тенденцию к хронизации патологического процесса и сохраняет клинические признаки на протяжении многих лет. Тяжелые формы атопического дерматита резко снижают качество жизни больного и всей его семьи, способствуют формированию психосоматических нарушений. Около половины детей с атопическим дерматитом развиваются другие аллергические заболевания: бронхиальная астма, аллергический ринит.

В развитии атопического дерматита важное значение имеет наследственная предрасположенность. Триггерами развития заболевания являются различные аллергены (пищевые, пылевые, пыльцевые, инфекционные) и иные вещества неаллергенной природы. К неаллергенным факторам относят гаптены и некоторые химические соединения.

Во врачебной практике термин «атопический дерматит» иногда неправомерно подменяют терминами «диатез», «экзема», «атопический нейродермит» и другие. Такая вариативность использования диагнозов может представлять большие трудности для врачей и пациентов в связи с невозможностью оперативно поставить верный диагноз атопического дерматита и назначить соответствующее лечение. Сам термин «атопический дерматит» был предложен Hill и Sulzberger в 1935 году и полностью характеризует принадлежность данного заболевания к атопической группе. Широкое распространение данный термин получил в 70-80-х годах XX века после введения его в международную классификацию болезней.

В международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) к атопическому дерматиту относят такие хронические формы аллергического поражения кожи, как атопическая экзема, атопический и диффузный нейродермит (отдельные формы и стадии атопического дерматита). Шкала SCORAD (Scoring atopic dermatitis) позволяет оценить тяжесть течения атопического дерматита по ряду признаков (площадь поражения, интенсивность симптомов, субъективная оценка).

Таким образом, атопический дерматит является самостоятельной нозологической формой и определяет иммунологическую концепцию патогенеза заболевания, базирующуюся на понятии атопии как генетически обусловленной способности организма к выработке высокой концентрации общих и специфических антител IgE в ответ на действие провоцирующего фактора (аллергена).

Атопический дерматит может развиваться по иммунным и неиммунным механизмам, однако последние, вероятно, являются вторичными проявлениями иммунных нарушений и следствием сенсibilизации кожи пациента и изменения её реактивности. В ряде случаев у больных может быть зафиксирован повышенный уровень IgE-антител (до 80% случаев). В поврежденных участках кожи больных атопическим дерматитом преобладают активированные CD4+ клетки (преимущественно Т-хелперы 2-го типа), способствующие усилению выработки антител IgE В-клетками.

У $\frac{3}{4}$ больных атопическим дерматитом выявляются положительные реакции немедленного типа при кожном тестировании с различными аллергенами. Все это указывает на необходимость проведения стандартизированного аллергологического обследования пациентов с атопическим дерматитом для подтверждения иммунологических (атопических) механизмов его развития.

Одним из факторов роста атопических заболеваний в экономически развитых странах рассматривается уменьшение распространенности естественных инфекций, активирующих Т-хелперы 1-го типа (Th1), которые стимулируют IgG-зависимый иммунный ответ. Действие всех перечисленных факторов искажает иммунный тип реагирования, изменяя соотношение Th1\Th2 клеток в пользу последних, а также соответствующие им цитокиновые профили, что приводит к гиперпродукции IgE-антител.

Данные официальной статистики, основанные на показателях обращения за медицинской помощью, как правило, занижены в 10-20 раз и не дают истинного представления о распространенности атопического дерматита и иных аллергических заболеваний. Достоверные эпидемиологические показатели необходимы для

решения ряда медико-организационных вопросов, а также для улучшения диагностики, в том числе превентивной.

С целью повышения эффективности эпидемиологических исследований аллергических заболеваний и диагностики была создана программа ISAAC, позволяющая получать данные по распространенности симптомов аллергических заболеваний. Данная программа является попыткой стандартизировать подходы к диагностике и изучению аллергических заболеваний у детей и оценке индивидуальных особенностей организма в их формировании.

Первое исследование, выполненное в соответствии с требованиями протокола программы ISAAC, проведено сотрудниками НИИ иммунологии Министерства здравоохранения Российской Федерации под руководством академика РАМН Р.М. Хаитова в Москве, Зеленограде, Самарканде и Ташкенте [31, 32]. Общее количество анкетированных детей в возрасте 13-14 лет составило 8073, из них учащиеся Москвы и Зеленограда – 3411, Самарканда – 1758, Ташкента – 2904.

Анализ анкет показал, что из 3411 школьников Московского региона симптомы атопического дерматита выявлены у 6,17% детей. Подобные симптомы отмечены у 12,32% школьников Самарканда и у 5,8% школьников Ташкента. Распространенность симптомов атопического дерматита среди детей 13-14 лет была выше у лиц женского пола.

Данные, полученные с помощью опросника ISAAC, свидетельствуют о гиподиагностике атопического дерматита у детей, что является одной из важных причин разноречивости сведений о распространенности заболевания, представленных официальными органами здравоохранения и полученных при эпидемиологических исследованиях этих же контингентов населения.

Немаловажную роль при диагностике играет и учет факторов риска развития атопического дерматита. У 80% детей, страдающих атопическим дерматитом, отмечается отягощенный по аллергическим заболеваниям анамнез (пищевая аллергия, поллиноз, бронхиальная астма, иные аллергические реакции). Чаще выявляется связь с атопическими заболеваниями по линии матери, реже – по линии отца.

В настоящее время признано, что в основе развития атопического дерматита лежит генетически детерминированная (мультифакториальный полигенный тип наследования) особенность иммунного ответа организма. Характерной чертой такого генотипа является поляризация иммунного ответа в пользу преобладания и преимущественного активирования Th2-клеток, что сопровождается гиперпродукцией IgE. Также важно учитывать приобретенные нарушения иммунные ответа или возможность спонтанной мутации в результате неадекватного воздействия на организм различных стрессовых факторов (болезни, химические и физические воздействия, психоэмоциональный фактор и другие).

Отдельно следует рассмотреть экзогенные факторы, вызывающие обострение заболевания и являющиеся триггером развития характерной симптоматики. У большинства детей первых лет жизни атопический дерматит является следствием пищевой аллергии. Этиологический спектр в этом случае достаточно широк. Практически любой пищевой продукт может быть причиной аллергической реакции. Выделяют группы продукты, обладающие высокой, средней и слабой алергизирующей активностью. Также следует помнить о феномене «атопического марша» - последовательной манифестации аллергических заболеваний в раннем детском возрасте, частью которой является и атопический дерматит.

У детей 3–7 лет этиологическое значение пищевой аллергии сохраняется, но сенсibilизация к некоторым из них уменьшается. В этот период увеличивается роль ингаляционных аллергенов в развитии аллергии. Именно в этот возрастной период возможно не только моновалентная аллергия, но и расширения спектра аллергенов вплоть до перехода в поливалентную аллергию. Среди ингаляционных аллергенов важно оценивать роль пылевых и эпидермальных аллергенов.

Бактериальные, грибковые и лекарственные аллергены относятся к отдельной группе причинных факторов атопического дерматита. Такие причины встречаются реже в качестве самостоятельных этиологически значимых аллергенов и чаще выявляются в ассоциации с перечисленными ранее аллергенами, формируя поливалентную аллергию. Также бактериальные, грибковые и лекарственные аллергены могут выступать в роли триггеров развития аллергических симптомов.

Кроме перечисленных факторов в развитии и течении атопического дерматита могут участвовать неаллергенные факторы, такие как психоэмоциональные перегрузки, изменение метеоситуации, табачный дым, поллютанты и др.

Особое значение в развитии и течении атопического дерматита имеют микробные факторы. Белок *Staphylococcus aureus*, являющийся энтеротоксиновым суперантигеном, способен вызвать развитие атопического дерматита. Почти у 90% больных, страдающих атопическим дерматитом, имеется колонизация кожных покровов *Staphylococcus aureus*, способная обострять или поддерживать кожное воспаление посредством секреции ряда токсинов-суперантигенов, стимулирующих Т-клетки и макрофаги. Около половины больных, страдающих атопическим дерматитом, продуцируют IgE-антитела к стафилококковым токсинам. Эти данные подтверждают возможность того, что локальная продукция стафилококкового энтеротоксина на поверхности кожи может вызывать IgE-опосредованное высвобождение гистамина из мастоцитов и служить триггером цикла зуд-расчесы, что ведет к обострению клинических проявления атопического дерматита.

У некоторых пациентов причиной обострения атопического дерматита является сенсibilизация к плесневым и дрожжевым грибам. У больных, страдающих атопическим дерматитом, чаще развивается поверхностная грибковая инфекция, вызываемая *Trichophyton rubrum* и *Malassezia furfur* (*Pityrosporum ovale* или *Pityrosporum orbiculare*). В поддержании воспаления в этих случаях может иметь значение аллергическая реакция немедленного или замедленного типа к компонентам грибка. Косвенным подтверждением значимости грибковой инфекции и аллергии к компонентам грибов при атопическом дерматите является эффект от нарушенного применения противогрибковых препаратов.

Среди вирусных инфекций следует отметить *Herpes simplex*, обнаруживаемый у лиц, страдающих атопическим дерматитом. Поражение кожи, вызываемое вирусами герпеса, может носить стойкий характер и являться предпосылкой развития атопического дерматита.

У некоторых пациентов обострения атопического дерматита могут вызывать различные лекарственные аллергены. Среди них ведущее место занимают

антибиотики, особенно пенициллинового ряда, макролиды, сульфаниламиды, витамины, аспирин, анальгин и другие. Также у некоторых пациентов проведение вакцинации без учета клинико-иммунологического статуса и соответствующей профилактики может стать пусковым фактором для манифестации atopического дерматита.

К росту лекарственной гиперчувствительности и аллергии приводит частое применение лекарственных средств (особенно антибиотиков) беременной женщиной и детьми раннего возраста. Действие аллергенов вызывает активацию Th2-клеток, отвечающих за развитие IgE-зависимого иммунного ответа у предрасположенных к atopии индивидуумов.

Существует и ряд факторов, способных усугубить течение atopического дерматита. К таким экзогенным факторам, усугубляющим действие триггеров, следует отнести климатогеографические зоны с длительным периодом низких или высоких температур, высоким уровнем солнечной инсоляции. Повышенная чувствительность к климатогеографическим особенностям выявляется в основном у мигрирующего контингента пациентов. В последние годы большое значение в развитии atopического дерматита приобретает экологическое неблагополучие окружающей среды. Вредные промышленные выбросы во взаимодействии с ксенобиотиками создают повышенную нагрузку на иммунную систему.

Нарушения диетического режима являются также одними из наиболее распространенных экзогенных факторов риска развития atopического дерматита. Они включают нерациональное или несбалансированное питание матери во время беременности и лактации, употребление продуктов, содержащих повышенные количества трофаллергенов и белка, употребление продуктов, обладающих высоким сенсibilизирующим потенциалом, недостаточное употребление фруктов и овощей. Особое значение имеет нерациональное вскармливание детей раннего возраста, так как ранний перевод на искусственное или смешанное вскармливание с преимущественным использованием неадаптированных молочных смесей, раннее введение прикорма, избыток белка и углеводов в пищевом рационе, раннее использование цельного коровьего молока, включение в пищевой рацион продуктов,

обладающих гистаминолибераторным действием способно спровоцировать развитие атопического дерматита и иных аллергических состояний.

Определенное значение имеет и нарушение характера питания в семье (диетические семейные традиции). К таким факторам можно отнести избыточное употребление глютенсодержащих (макаронные и хлебобулочные изделия, блюда из злаковых круп), консервированных, белковых продуктов, а также постоянное употребление продуктов с высоким сенсibiliзирующим потенциалом и недостаточное использование в диете овощей и фруктов. В результате недостатка фруктов и овощей в рационе ребенка уменьшается поступление в организм естественных энтеросорбентов и балластных веществ, замедляется пассаж пищи по кишечнику с образованием токсичных индольно-скатольных соединений, задержкой в просвете кишечника возможных пищевых аллергенов и их дальнейшим всасыванием.

Нарушение гигиены (правил режима и ухода) за кожей с использованием средств, не предназначенных для этих целей (особенно в детском и раннем детском возрасте), может способствовать развитию и обострению атопического дерматита. Использование средств для гигиены с высокими значениями pH вызывают чрезмерную сухость кожи, могут закупоривать потоки сальных желез, вызывать аллергические реакции.

К бытовым факторам риска следует отнести высокую температуру воздуха в квартире, низкую влажность (менее 60%), нерегулярную и сухую уборку, способствующую повышенному образованию коллекторов клещей и домашней пыли, нерациональное использование синтетических моющих средств. Все это приводит к развитию сухости кожи и слизистых, снижению их бактерицидных свойств, угнетению фагоцитоза и повышенной проницаемости для аллергенов. Синтетические моющие средства могут попадать в организм через дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, кожу. Содержание в квартире домашних животных также является бытовым фактором риска развития аллергических заболеваний, в том числе и атопического дерматита. Пассивное курение также способствует разви-

тию атопического дерматита, так как табачный дым (поллютант) способен индуцировать повышенный синтез IgE-антител.

Хронические инфекции в семье также следует отнести к бытовым экзогенным факторам риска развития атопического дерматита. При наличии в семье больных с хроническими инфекционными заболеваниями вероятность формирования атопического дерматита у детей из группы риска увеличивается в 1,5-2,4 раза. Ежедневный контакт с родственниками, имеющими хронические очаги инфекции, способствует селективной экспансии Th2-лимфоцитов. Также при неблагоприятном психологическом климате в семье (разобщение семьи, психотравмирующие и конфликтные ситуации), в дошкольных организациях, в школе, моральных или физических наказаниях возможно развитие соматоформных форм заболеваний.

Метаболические нарушения и дисфункции центральной и нервной вегетативной системы могут усугубить течение атопического дерматита. Метаболические нарушения тесно связаны с сопутствующей патологией со стороны внутренних органов и систем, нарушениями обмена веществ, в том числе и генетически детерминированными, нарушениями гомеостаза различного генеза, включая инфекционный.

Среди факторов, поддерживающих хроническое течение атопического дерматита, следует отметить патологию органов желудочно-кишечного тракта, хронические очаги инфекции, аллергические заболевания органов дыхания, дисметаболические нефропатии.

Следует учитывать и психосоматические расстройства, обусловленные врожденными или приобретенными нарушениями нервной системы. Неврологические нарушения зачастую выявляются у детей, страдающих атопическим дерматитом. В структуре неврологических проявлений преобладает нестабильность шейного и шейно-грудного отделов позвоночника, вертебро-базиллярной недостаточности, юношеский остеохондроз, астеноневротический синдром, невроз навязчивых действий, диэнцефальный синдром.

Риск развития ранних проявлений аллергии возрастает в связи с изменением типа питания беременной женщины и детей первых месяцев жизни, увеличением числа детей, находящихся на искусственном и смешанном вскармливании, введением в продукты пищевых добавок и наличием в них веществ, используемых в сельском хозяйстве и животноводстве (ксенобиотики).

Сегодня в клинической практике для диагностики аллергических заболеваний используют следующие методы исследования:

1. сбор аллергологического анамнеза;
2. физикальное обследование пациента;
3. специфическая аллергологическая диагностика;
4. лабораторные исследования.

Для прогноза атопического дерматита важно учитывать ряд факторов:

1. атопические заболевания у родителей,
2. перинатальные нарушения;
3. интранатальная травма позвоночника, спинного и головного мозга;
4. начало стойких высыпаний на коже в раннем возрасте (1-3 месяца);
5. сочетание атопического дерматита с бронхиальной астмой
6. сочетание атопического дерматита с персистирующей инфекцией (паразитарная, вирусная, бактериальная);
7. неадекватная терапия, в том числе фактор низкой приверженности к проводимой терапии;
8. неблагоприятный психологический микроклимат в семье или организованном коллективе;
9. отсутствие мотивации к лечению.

Таким образом, диагностика аллергических заболеваний представляет особую сложность ввиду учета огромного количества факторов, которые необходимо учесть для правильной постановки диагноза и выбора рациональной схемы терапии. В связи с этим крайне важно не упустить важные аспекты диагностики, изучение которых и проводится в настоящей диссертационной работе с целью разра-

ботки диагностической матрицы и основанного на ней способа диагностики аллергических заболеваний с применением компьютерных технологий.

2.4. Компьютерные системы, используемые в диагностике

Информационные инструменты могут быть простым и быстрым способом получить информацию из огромных медицинских баз знаний [95]. Одним из наиболее перспективных вариантов IT-решений для медицинских диагностических систем среди доступных информационных технологий являются системы поддержки принятия решений (СППР) – компьютерные автоматизированные системы, используемые помощи специалистам в решении сложных задач. Адаптированные СППР для применения в медицинской сфере для решения диагностических (клинических) задач называются системами поддержки принятия клинического решения (СППКР) [57].

В одном из исследований [56] была продемонстрирована актуальность разработки информационных инструментов для поддержки принятия решений врачами различных специальностей. Врачи, оказывающие помощь в амбулаторных условиях, не смогли дать верные ответы на 45% вопросов, возникавших в процессе работы. При этом в 11% случаев специалисты сомневались, что решение поставленной задачи существует, а в 26% случаев для решения вопросов требовалась дополнительная информация, доступ к которой у специалиста в процессе работы не всегда представляется возможным получение её в необходимые сроки.

Следовательно, в мировой клинической практике нередко возникают ситуации, когда знаний специалиста недостаточно для дальнейшей диагностики, и врачу приходится обращаться к новым источникам знаний. В разных странах процент специалистов, пользующихся интернетом для поиска решений, отличается. Так, например, в Новой Зеландии около 48,6% молодых специалистов обращаются к данным из интернета для помощи в решении определенных клинических ситуаций [49]. В России около 23,5% врачей пользуются поиском в интернете для

нахождения необходимой для решения клинических вопросов профессиональной информации [16].

Впервые возможность использования информационных технологий для диагностики заболеваний была описана в 1972 году Л.Б. Наумовым [15]. В книге были рассмотрены не только уникальные принципы диагностики, но и описаны основные типы мышления врача. Также была показана модель оптимизации обучения специалистов медицинского профиля.

СППР уже активно внедряются в современную врачебную практику [6], но их использование ограничено рядом недостатков: отсутствие различия величины исследуемого признака, величина отклонения признака от его номинальных значений, мера близости к исследуемому классу и др. [11].

Системы поддержки принятия клинического решения могут существенно оптимизировать работу амбулаторных клиник и ускорить постановку правильного диагноза пациентов [40]. Описано несколько категорий СППКР, отличающихся по функционалу и назначению [109]. Основные типы СППКР (переведено и адаптировано на русский язык) представлены в таблице 3.

Имеются СППКР для рационального подбора антибактериальной терапии [94], для раннего распознавания развития септического процесса [36], для определения пищевой аллергии и ведения пациентов (детей) с пищевой аллергией [88]. Также была предложена СППР InteliMED для диагностики бронхиальной астмы [83].

В аллергологии СППКР также применимы. В Германии разрабатывается СППКР, направленная на выявление показаний для проведения АСИТ пациентам с аллергической патологией. Разработка немецких ученых носит название @IT2020, пилотный проект был запущен в 2016–2017 гг. на территории Италии [37]. Разрабатываемая СППКР включает в себя анализ большого числа данных, включая данные анамнеза пациента, кожных скарификационных проб с аллергенами, результаты заполнения пациентом электронного дневника. В алгоритмах СППКР @IT2020 используются рекомендации EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) и ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma).

Таким образом, СППКР @IT2020 направлена на поддержку принятия прецизионных решений при назначении АСИТ, основываясь на международных рекомендациях и достоверных данных диагностики. В дальнейшем ученые планируют протестировать результаты проекта в многоцентровом исследовании и улучшить СППКР для её применения в клинической практике.

Таблица 3 – Обзор основных типов и функций СППКР по Wright et al. (2010)

Типы СППКР	Примеры функций
Поддержка дозирования медикаментов	Предлагает ежедневные дозировки, снижение дозировок у пациентов с почечной недостаточностью
Организаторы назначений	Устанавливают максимальное значение лекарств, назначаемых врачом, назначают печеночные тесты после назначения статинов
Предупреждения\напоминания пунктов оказания медицинской помощи	Показывают взаимодействие назначенных лекарств, предупреждают при слишком высоких значениях калия в крови
Отображение актуальной информации	Отображает важную информацию при назначении определенных лекарств (уровень калия при назначении дигоксина)
Экспертные системы	Поддержка и помощь в принятии решений при диагностике, лечении и ведении пациентов
Поддержка рабочего процесса	Сверка данных различных организаций при переводе, приеме или выписке пациентов

Объединить принципы СППКР и существующие основы диагностики пациентов удалось российским авторам, разработавшим диагностическую матрицу [5]. В настоящей диссертационной работе было предложено автоматизировать диа-

гностику аллергических и инфекционных заболеваний путем объединения принципов диагностической матрицы и СППР.

2.5. Вопросы стандартизации научных исследований

Для увеличения значимости научных разработок следует придерживаться принципа стандартизации на всех этапах научного исследования. Стандартизация важная как на этапе сбора сведений об объекте исследования, так и на этапе подготовки биологических образцов (например, образцов периферической крови), лабораторных тестов и интерпретации. На преаналитический этап приходится до 60-70% ошибок, возникающих при лабораторных исследованиях, что связано с неправильными процессами сбора, пробоподготовки и хранения биологических образцов [78]. Для решения задач стандартизации могут быть использованы различные международные системы стандартизации, такие как Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10), The Biospecimen Reporting for Improved Study Quality (BRISQ), Standard PREanalytical Code (SPREC) и другие.

Одной из наиболее распространенных номенклатур медицинских заболеваний является МКБ-10, которая представляет собой документ, используемый для создания условий для систематизированной регистрации, анализа, интерпретации и сравнения данных о смертности и заболеваемости [70]. На смену МКБ-10 приходит МКБ-11 (международная классификация болезней 11-го пересмотра), расширяющая возможности классификации. Классификация и терминология, используемые в МКБ-11, позволяют стандартизировать медицинские записи, анализы, интерпретации медицинских знаний, зафиксировать причины смерти, оценить безопасность, эффективность и качество оказания медицинской помощи [73].

Для использования в компьютерных системах полезно использование систематизирующей машинно-обрабатываемой медицинской номенклатуры (Systematized Nomenclature of Medicine Clinical Terms, SNOMED CT), которая являет-

ся наиболее полным многоязычным медицинским классификатором [61]. Номенклатура SNOMED CT не исключает возможность использования иных стандартов, позволяет стандартизировать клиническое содержимое в электронных медицинских картах. Содержание SNOMED CT строится на принципах доказательной медицины, что крайне важно для использования данной номенклатуры в наукоемких исследованиях, имеющих важное прикладное значение.

Отдельного внимания заслуживают системы стандартизации, используемые при работе с биологическими образцами. Так, например, система MIABIS (the Minimum Information About Biobank data Sharing), разработанная BIBMRI-ERIC, нацелена на стандартизацию важных данных для описания исследуемых образцов и ассоциированной с ними информации [84]. Стандарты MIABIS разделены на несколько уровней в зависимости от целей и задач проводимых исследований и особенностей работающих с биоматериалом биобанков. Общие данные, описывающие коллекции биологических образцов и проводимых исследований с сопутствующими общими данными и метаданными представлены в модуле MIABIS Core 2.0 [84]. Как правило, модули MIABIS являются машиночитаемыми и могут быть использованы в современном лабораторном оборудовании и программных решениях для биобанков.

Существуют и отдельные наборы инструментов, описывающие лучшие лабораторные практики по пробоподготовке, хранению биологических образцов и организации работы биобанков. Такой набор лучших лабораторных практик предложен ISBER (International Society for Biological and Environmental Repositories). В ISBER изложены основные положения об организации биорепозиторий, требованиях по процессам пробоподготовки, аликвотирования, транспортировки, хранения биологических образцов, а также описаны рекомендации по разработке стандартных операционных процедур в зависимости от целей сбора коллекций биологических образцов [59]. Одним из интересных инструментов, предлагаемых ISBER, является SPREC (Standard PREanalytical Code), представляющий собой номенклатуру для кодирования биологических образцов.

В SPREC используется так называемый стандартный преаналитический код, разработанный группой ISBER в 2009 году и предназначенный для стандартизированного кодирования преаналитических факторов и условий. Стандартный преаналитический код SPREC включает преаналитические факторы для различных биологических образцов (цельной крови, сыворотки, плазмы, биоптатов и пр.). Для удобства кодирования разработана бесплатная утилита SPREC v2.0. Инструмент SPREC необходим и удобен при работе с большим количеством биологического материала, позволяя идентифицировать каждый биологический образец по его типу, типу первичного контейнера, периоду перед центрифугированием, времени центрифугирования и повторного центрифугирования, задержками между центрифугированием, времени хранения, времени тепловой и холодовой ишемии, методу фиксации и стабилизации. В качестве альтернативы SPREC может быть использован инструмент BRISQ (The Biospecimens Reporting for Improved Study Quality), описывающий и стандартизирующий большой объем сведений о биологическом образце [87]. В BRISQ фиксируются сведения о пациенте, способе взятия биологического образца, методе отбора проб, способе их обработки и хранения, а также об условиях транспортировки. В зависимости от требований научного исследования к биологическому материалу BRISQ может быть более предпочтительным инструментом стандартизации ввиду большего набора стандартизированных сведений.

Таким образом, стандартизация важна на всех этапах диагностики и исследования аллергических заболеваний, что крайне важно не только в клинической практике, но и при проведении научных исследований. Особое внимание вопросам стандартизации следует уделять при разработке IT-решений для исключения риска возможных ошибок и увеличения эффективности работы программных решений (в том числе автоматизированных систем диагностики). Также в зависимости от задач исследования следует разрабатывать собственные стандартные операционные процедуры (СОП), описывающие необходимую последовательность действий на каждом из этапов исследований, что крайне важно при подготовке и работе с большим количеством испытуемых и биологических образцов.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Распространенность аллергической патологии в Новгородской области по данным обращаемости за медицинской помощью

В последние десятилетия резко увеличилась частота аллергических заболеваний у детей и взрослых. В Новгородской области это связано с экзогенными факторами внешней среды (в т.ч. высокая заболоченность, радоновые разломы), разнообразием высокоаллергенных продуктов питания импортного производства, значительным ростом заболеваний, передающихся половым путем и общим ослаблением иммунитета у взрослого населения. В связи с чем происходит рождение детей с исходным нарушением иммунитета, которое усугубляется в течение жизни. Такие дети составляют группы риска по различным заболеваниям, в том числе по острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Лечение их антибиотиками вызывает дополнительное ухудшение показателей иммунного статуса, замыкая патологический порочный круг. Частота иммунопатологических синдромов у населения Великого Новгорода по обращаемости по годам отражена в таблицах 4 и 5.

Анализ заболеваемости детского населения Новгородской области дерматозами (в т.ч. атопическим дерматитом) за последние 22 года показывает неуклонный её рост, а также превышение областного показателя над средним показателем по регионам Российской Федерации. Так, заболеваемость атопическим дерматитом выросла на 16,8% в начале 2000-х годов. При этом заболеваемость среди городского населения выше, чем среди сельского. Наиболее высокая заболеваемость отмечается в г. Великий Новгород и г. Старая Русса. Наибольший рост заболеваемости отмечается в Демянском и Солецком районах, а наименьший в Боровичском, Чудовском и Шимском районах.

Таблица 4 – Иммунопатологические синдромы у населения Великого Новгорода за период 1999-2001 гг.

Год		1999	2000	2001
		кол-во	кол-во	кол-во
аллергический синдром	у детей	104	97	167
	у взрослых	81	101	134

В таблице 5 указано количество диагностированных случаев отдельных аллергических заболеваний по данным обращаемости взрослого населения в ГОБУЗ «Новгородская областная клиническая больница». За период 2014-2021 гг. в Новгородской области отмечается рост числа диагностированных случаев отдельных аллергических заболеваний. Так, средний темп прироста диагностированных случаев круглогодичного аллергического ринита составил 38%, хронической крапивницы – 13,5%. При этом отмечались значительные колебания числа диагностированных случаев в разные годы изучаемого периода.

Таблица 5 – Иммунопатологические синдромы у населения Великого Новгорода за период 2014-2019 гг. по данным ГОБУЗ «Новгородская областная клиническая больница»

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Синдром	абс.	абс.	абс.	абс.	абс.	абс.	абс.	абс.
Атопическая бронхиальная астма	1332	8	792	489	180	158	147	162
Аллергический ринит	1372	1566	1502	1192	188	821	672	954
Поллиноз	418	701	766	542	478	332	210	233
Хроническая крапивница	383	431	343	439	281	183	63	196
Острая крапивница	128	108	124	37	47	69	36	52
Атопический дерматит	159	146	152	150	103	76	61	90
Ангioneвротический отек	300	175	132	121	121	95	77	98

Отдельные аллергические заболевания в Новгородской области за изучаемый период характеризуется снижением числа диагностированных случаев при оценке показателя среднего темпа роста (снижения). Средний темп снижения диагностированных случаев поллиноза составил 3% в год, бронхиальной астмы – 21,6%, атопического дерматита – 5%, ангионевротического отека – 12,5%. Данные

значения связаны с наличием стандартизированных оптимизированных подходов к диагностике, в том числе с использованием современных компьютерных технологий и наличием эффективных схем лечения.

Указанные сведения говорят о важности оптимизации диагностических процессов с использованием компьютерных технологий в Новгородской области. Высокий уровень стандартизации, снижение риска диагностических ошибок, оптимизация и персонализация лечения должны быть приоритетными процессами при разработке новых IT-решений для медицинской сферы. Из представленных данных видно, что наибольшее количество случаев аллергических заболеваний приходится на аллергический ринит, поллинозы, бронхиальную астму. Наименьшее количество случаев приходится на острую крапивницу, ангионевротический отек, атопический дерматит. При этом за последние годы отмечается рост числа диагностированных случаев аллергического ринита, что, вероятно, связано с увеличением числа провоцирующих факторов, распространением скрининговых методов диагностики, а также сложностью элиминационных мероприятий, необходимых для эффективного лечения данной патологии.

Уменьшение числа диагностированных случаев бронхиальной астмы и поллинозов связано с внедрением и высокой эффективностью методов специфической иммунной терапии, а также достижением клинически значимого контроля заболевания (в случае с бронхиальной астмой) и возможностью проведения эффективных элиминационных мероприятий. Низкий уровень диагностированных случаев крапивницы связан, с одной стороны, с достаточно низкой распространенностью (хроническая крапивница) и частым самостоятельным выздоровлением (острая крапивница). Кроме того, встречаются случаи манифестации аллергических заболеваний после некоторых перенесенных вирусных инфекций. Так, при постковидном синдроме, возникающем после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 (а также в редких случаях при вакцинации против COVID-19), отмечаются случаи возникновения хронической крапивницы и ангионевротического отека со строго определенной симптоматикой, связанной с патогенетическими особенностями инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Отмечается, что при постко-

видной крапивнице и ангионевротическом отеке у пациентов не выявляют сведений об отягощенном семейном или индивидуальном аллергоанамнезе. Вопрос манифестации аллергических заболеваний при постковидном синдроме требует дальнейшего изучения ввиду недостаточного количества наблюдаемых случаев на момент написания настоящей диссертационной работы.

Исходя из полученных данных можно сделать вывод, что аллергические заболевания до сих пор остаются социально значимой проблемой, требующей разработки эффективных диагностических (в т.ч. скрининговых) и лечебных мероприятий. Структура заболеваемости аллергической патологией меняется в зависимости от внедрения новых эффективных диагностических и лечебных схем. Растет заболеваемость теми аллергическими заболеваниями, которые диагностируются в поздние сроки или связаны с невозможностью полной элиминации или защиты от провоцирующих аллергенов (круглогодичный аллергический ринит), снижение заболеваемости отмечается в случаях, где возможно применение современных высокоэффективных средств диагностики, контроля и лечения (поллиноз, бронхиальная астма).

3.2. Изучение коморбидной связи ВИЧ-инфекции и аллергии

Для первичного отбора наличия аллергических событий было рассмотрено 1020 зарегистрированных случаев ВИЧ-инфицирования среди жителей Великого Новгорода и Новгородской области. Сведения об отягощенном аллергоанамнезе указаны в 121 случае из 1020. Таким образом, можно сделать вывод о том, что аллергические заболевания среди ВИЧ-положительных пациентов встречаются в 12% случаев. В дальнейшем анализе учитывались этиология аллергического заболевания, вирусная нагрузка (копий РНК/мл плазмы) и данные иммунного статуса пациентов (показатели уровней CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ лимфоцитов, индекса CD4/CD8, общего числа лимфоцитов, эозинофилов и базофилов). В соответствии с показателем вирусной нагрузки были выделены две группы пациентов: со

значением вирусной нагрузки более 250 копий/мл (определяемая вирусная нагрузка), и менее 250 копий/мл (неопределяемая вирусная нагрузка).

Аллергические заболевания у испытуемых были представлены различной этиологией: пыльцевая (5,7%), бытовая (5,7%), пищевая (19%), химическая (1,9%), лекарственная (59%), неуточненная (6,7%). Из клинических проявлений чаще всего отмечались проявления дерматита, крапивницы, папулезной сыпи, токсикодермии, ринита, атопической бронхиальной астмы. На некоторые лекарственные препараты были зафиксированы тяжелые аллергические реакции: ангионевротический отек, приступы удушья, потеря сознания.

Из числа ВИЧ-инфицированных пациентов с зафиксированными случаями аллергических реакций было сформировано 2 группы (таблица 6). К первой группе (n=35) были отнесены пациенты, имеющие аллергические проявления в анамнезе и с высокой вирусной нагрузкой по данным количественного теста ПЦР (более 250 копий/мл). Ко второй группе (n=86) отнесены пациенты с аллергическими реакциями в анамнезе и неопределяемой вирусной нагрузкой (менее 250 копий/мл). Анализ данных выборок по критерию χ^2 Пирсона по факту наличия у испытуемых в анамнезе аллергических реакций на лекарственные препараты (лекарственная аллергия) показал статистически значимую ($p < 0,012$) взаимосвязь между высокой вирусной нагрузкой и развитием лекарственной аллергии у ВИЧ-инфицированных пациентов с выявленной аллергопатологией. Такие результаты, по мнению авторов, свидетельствуют о низком уровне приверженности пациентов с аллергическими реакциями на лекарственные препараты к проводимой терапии, что и приводит к повышению вирусной нагрузки. При анализе не учитывались гендерные и возрастные характеристики.

Среди испытуемых с лекарственной аллергией зафиксированы аллергические реакции на следующие лекарственные препараты: антибиотики (45%), антигистаминные препараты (4,8%), местные анестетики (50%), препараты антиретровирусной терапии (8%). Особое внимание следует уделить развитию реакций гиперчувствительности в ответ на прием антиретровирусных препаратов, так как именно эти реакции способны снизить эффективность терапии ВИЧ из-за воз-

возможного снижения приверженности пациентов к проводимой терапии. Среди препаратов антиретровирусной терапии реакции гиперчувствительности у исследованной группы пациентов вызывали препараты нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ламивудин, абакавир), ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (эфавиренз, невирапин), ингибиторов протеазы (лопинавир\ритонавир).

Таблица 6 – Распределение испытуемых в зависимости от уровня вирусной нагрузки (ВН) и наличия лекарственной аллергии

	Пациенты с лекарственной аллергией в анамнезе, n	Пациенты без лекарственной аллергии в анамнезе, n	Всего:
Группа 1 (ВН > 250 копий/мл)	14	21	35
Группа 2 (ВН < 250 копий/мл)	56	30	86
Всего:	51	70	121

Также были изучены показатели иммунного статуса пациентов (таблица 7). В группу 1 были включены пациенты с лекарственной аллергией, в группу 2 – пациенты без лекарственной аллергии. В таблице 7 отражены изученные показатели: вирусная нагрузка (ВН), относительное количество CD3+ клеток (Т-лимфоцитов), относительное количество Т-хелперов (CD3+CD4+), относительное количество Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+), иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8), а также относительное содержание эозинофилов (Э), базофилов (Б), лимфоцитов (Л). В выделенных группах не было выявлено статистически значимых (критерий Стьюдента, t) изменений показателей иммунного статуса ($p > 0,05$ во всех случаях). В связи с этим можно заключить, что у ВИЧ-инфицированных пациентов с лекарственной аллергией среди изучаемых показателей иммунного статуса не выявлено специфических маркеров, позволяющих определить предрасположенность к развитию аллергических реакций на лекарственные препараты.

Дальнейший анализ пациентов с лекарственной аллергией и с разным уровнем вирусной нагрузки (таблица 8) показал статистически значимые результаты. Так, уровень CD3+ клеток (Т-лимфоцитов) у пациентов с лекарственной аллерги-

ей и определяемой вирусной нагрузкой оказался значимо выше, чем у пациентов с лекарственной аллергией и неопределяемой вирусной нагрузкой (значения $M \pm m$ 83.75 ± 1.81 и 76.89 ± 1.25 клеток соответственно, $p < 0,003$). Такое явление может быть связано с преобладанием клеточного звена иммунитета над гуморальным у пациентов с лекарственной аллергией, снижением приверженности пациентов к проводимой АРВТ. Данный вопрос требует дальнейшего изучения с использованием молекулярно-генетических и иммуногенетических методов.

Таблица 7 – Показатели иммунного статуса в исследуемых группах с учетом наличия симптомов лекарственной аллергии

	M±m							
	ВН	CD3+	CD3+ CD4+	CD3+ CD8+	CD4/ CD8	Э	Б	Л
Группа 1 (n=61)	70885.36± 44031.83	78.3± 1.1	27.5± 1.4	47.2± 2.1	2.2± 1.5	5.3± 1.9	0.5± 0.1	34.3± 1.3
Группа 2 (n=35)	6120.3± 3335.1	78.1± 2.4	26.8± 2.1	51.6± 2.6	0.7± 0.1	2.9± 0.4	0.5± 0.2	32.4± 1.9
	p=0.15	p=0.96	p=0.78	p=0.18	p=0.31	p=0.21	p=0.98	p=0.4

Таблица 8 – Показатели иммунного статуса в исследуемых группах с учетом наличия симптомов лекарственной аллергии и уровня вирусной нагрузки

	M±m						
	CD3+	CD3+ CD4+	CD3+ CD8+	CD4/ CD8	Э	Б	Л
Группа 1, ВН > 250 копий/мл (n=12)	83.8± 1.8	26.2± 3.2	53.9± 3.7	0.5± 0.1	3.8± 1.7	0.7± 0.3	32.7± 2.4
Группа 2, ВН < 250 копий/мл (n=49)	76.9± 1.3	27.8± 1.5	45.5± 2.4	2.6± 1.8	5.7± 2.3	0.5± 0.1	34.7± 1.5
	p=0.003	p=0.64	p=0.06	p=0.26	p=0.48	p=0.48	p=0.48

Изучение аллергических реакций у ВИЧ-инфицированных имеет важное клиническое значение. Распространение знаний о механизмах развития аллергии у ВИЧ-инфицированных пациентов может способствовать усовершенствованию существующих методов диагностики и схем лечения. Эффективная терапия должна строиться с учетом особенностей иммунологических показателей: снижения уровня CD4+-лимфоцитов, повышения CD8+-лимфоцитов, лимфоцитоза. Знание перекрестных реакций поможет избежать реакций гиперчувствительности при приеме препаратов АРВТ пациентом с ВИЧ.

Наиболее распространенной формой аллергии среди ВИЧ-инфицированных пациентов является лекарственная аллергия, что подтверждается данными изучения их анамнеза. С ней же связаны наиболее тяжелые проявления аллергических реакций, что говорит о важности исследований в данной области.

В ходе исследования у пациентов с отягощенным аллергоанамнезом не выявлено характерных маркеров иммунного статуса, позволяющих оценить риск развития лекарственной аллергии. В то же время у ВИЧ-инфицированных с лекарственной формой аллергии определено преобладание клеточного иммунитета по показателю содержания CD3+ клеток ($p < 0,003$). Таким образом, показатель содержания CD3+ клеток косвенно свидетельствует о склонности к развитию аллергических реакций у ВИЧ-инфицированных пациентов. Однако требуются дальнейшие исследования с использованием молекулярно-генетических и иммуногенетических методов.

Важный аспектом проводимого исследования является создание популяционного биобанка на территории Новгородской области по заявленным нозологическим формам. По результатам создания региональной коллекции биологических образцов появится возможность оценивать уровень заболеваемости и смертности от ВИЧ-инфекции и ассоциированных с ней заболеваний, в том числе бронхиальной астмы, и создать условия для развития молекулярно-генетических исследований и иных омиксных направлений в Новгородской области. Созданию коллекции биологических образцов позволит оценивать иммуногенетические, молекулярно-генетические, социальные факторы и их роль в возникновении, развитии и течении заболеваний, в том числе социально значимых.

3.3. Результаты обобщенных сведений о реакциях гиперчувствительности у ВИЧ-инфицированных пациентов с учетом лечения различными группами препаратов ВААРТ

На основе литературных данных были обобщены сведения о лекарственной непереносимости (реакциях гиперчувствительности) у ВИЧ-инфицированных пациентов на различные группы препаратов ВААРТ (таблица 2). За основу формирования таблицы были взяты данные наиболее часто используемых препаратов ВААРТ для лечения ВИЧ-инфекции из каждой группы. Таблица структурирована по группам препаратов ВААРТ, в каждой из которых представлено по несколько наиболее часто используемых препаратов. Для каждого препарата указаны реакции гиперчувствительности, описание которых встречается в научных статьях, рассмотренных в главе 1.

Разработанная таблица может быть использована для подбора терапии у лиц со склонностью к развитию аллергических реакций (характерных симптомов в анамнезе). Примечательно, что большинство авторов, описывающих реакции гиперчувствительности на препараты ВААРТ утверждают, что при средней и легкой степени тяжести побочных реакций гиперчувствительности отмены назначенного препарата не требуется, так как возникающие нежелательные явления разрешаются самостоятельно при их длительном приеме (обычно от двух недель до двух месяцев). Однако остается другая проблема: при развитии реакций гиперчувствительности (зуд, сыпь) у пациентов снижается уровень приверженности к проводимой терапии, что может сказаться на эффективности лечения и показателях иммунного статуса и вирусной нагрузки. Поэтому вопрос о замене препарата ВААРТ при развитии реакций гиперчувствительности остается дискуссионным и требует персонифицированного подхода.

Таким образом, обобщив сведения о лекарственной непереносимости и реакциях гиперчувствительности у ВИЧ-инфицированных пациентов, автором были обобщены и сформулированы наиболее часто встречающиеся аллергические ре-

акции, возникающие при приеме наиболее распространенных препаратов АРВТ. Полученные сведения были внесены в таблицу (таблица 2). По полученным данным наиболее часто в литературе описываются случаи гиперчувствительности, проявляющиеся различными формами сыпи, несколько реже – нарушениями со стороны печени. В большинстве случаев легкой и средней степени тяжести реакций гиперчувствительности при приеме ВААРТ замены препарата не требуется, однако необходим клинический и лабораторный контроль медицинских показателей. Следует помнить о возможном снижении уровня приверженности пациентов к терапии при возникновении нежелательных реакций на лекарственные препараты.

3.4. Разработка опросника для пациентов с симптомами аллергических заболеваний

В ходе проведения диссертационного исследования был разработан опросник (приложение 1), предназначенный для оценки состояния пациентов с симптомами аллергических заболеваний. Разработанный опросник преследует 2 цели: оценка состояния пациентов для дальнейшей диагностики с использованием методики диагностической матрицы (преддиагностика) и отбор пациентов для создания когорт с целью дальнейшего изучения аллергических заболеваний молекулярно-генетическими методами. Настоящая диссертационная работа не предполагает молекулярно-генетические исследования пациентов с аллергическими заболеваниями, однако предоставляет важные инструменты и методики для их проведения.

Для создания опросника использовались вопросы из опросника ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) [36], адаптированные для взрослого контингента пациентов. Также использовались критерии UK Working Party в вопросах, характеризующих развитие у пациентов атопического дерматита

[100, 101]. Часть вопросов UK Working Party также ссылается на инструменты ISAAC, в связи с чем в настоящей работе указаны и используются оба источника.

Структура опросника включает несколько разделов: идентификационные сведения, блок атопического дерматита, блок аллергического ринита, блок бронхиальной астмы, блок общих вопросов. В конце опросника выделены поля с контактной информацией. К опроснику прилагается информированное добровольное согласие с информацией о проводимом исследовании (приложение 2).

Идентификационные сведения включают информацию о персональных данных участника исследования, в том числе и информацию об этнической принадлежности исследуемого и его ближайших родственников. Блок атопического дерматита включает вопросы, позволяющие диагностировать атопический дерматит и степень тяжести, а также определить степень нарушения качества жизни и возможные провоцирующие факторы заболевания.

Блок аллергического ринита включает вопросы, необходимые для диагностики аллергического ринита, определения его типа (круглогодичный, сезонный) и степени тяжести, возможных провоцирующих факторов, влияние на качество жизни. Блок бронхиальной астмы позволяет установить факт наличия данного заболевания у пациента, а также оценить степень тяжести, контроль заболевания, нарушения качества жизни и возможные провоцирующие факторы.

Блок общих вопросов предполагает ответы на вопросы, необходимые для оценки фундаментальных параметров, имеющих важное значение как в диагностике, так и в исследовании молекулярно-генетических факторов, а также исключить иные причины развития аллергических реакций (соматоформные нарушения, лекарственная аллергия, иные хронические заболевания).

3.5. Разработка диагностической матрицы аллергических заболеваний

3.5.1. Общие сведения о разрабатываемой СППР

СППР являются эффективным инструментом оптимизации оказания медицинской помощи. Аллергические заболевания требуют особого внимания при диагностике ввиду необходимости учитывать и клинические, и лабораторные данные. Инфекционные заболевания имеют множество проявлений, и выявление наиболее простого пути для выявления данного типа патологии является актуальной проблемой. Дальнейшее расширение возможностей СППР будет способствовать общей эффективности оказания медицинской помощи.

СППР состоит из двух основных компонентов: базы данных и экспертной системы. База данных предназначена для систематизации медицинских знаний и их использования в экспертной системе. Экспертная система необходима для работы с базой данных при использовании определенных алгоритмов для оптимизации диагностического поиска. СППР разрабатывалась для решения клинических и лабораторных задач при диагностике аллергических заболеваний.

Ввод данных в СППР может осуществлять как врач, так и пациент самостоятельно, выбирая из ряда предлагаемых симптомов с использованием живого поиска. Приложение устанавливается локально на компьютер, мобильное устройство или автономный терминал.

В ходе реализации диссертационной работы была создана база данных аллергических заболеваний [25]. Для данной базы данных была создана программа на основе СППР.

База данных аллергических заболеваний построена по принципу диагностической матрицы, разработанной по симптомально-синдромальному принципу. Диагностическая матрица (и база данных) включает в себя симптомы и заболевания, проиндексированные в соответствии с уровнями достоверности.

Разработанная база данных представлена диагностической матрицей. Пример построения диагностической матрицы приведен в таблице 9. Сама матрица представляет собой таблицу, в строках которой указаны симптомы, а в столбцах приводятся заболевания. При пересечении заболевания и симптома проставляется индексное значение, соответствующее уровню достоверности конкретного симптома определенному заболеванию. Всего возможно 3 варианта индексации: «Д», «МБ» и «Н». Индекс «Д» ставится тогда, когда указанный симптом всегда встречается при указанном заболевании. Зачастую такие симптомы являются патогномичными и позволяют с высокой долей достоверности определить природу патологического процесса. Индекс «МБ» характеризует симптом, который может присутствовать при данном заболевании, но его наличие не является обязательным. К таким симптомам относятся, например, общеклинические признаки. Индекс «Н» присваивается симптомам, которые никогда не встречаются при выбранном заболевании.

В базе данных дополнительно указываются некоторые параметры, определяющие целесообразность использования отдельных симптомов для диагностики. Так, каждому симптому присваивается, помимо уровня достоверности, следующие характеристики: сложность, стоимость, категория. Добавление этих характеристик необходимо для оптимального подбора симптомов для проверки диагноза с учетом временных и финансовых затрат.

Сложность симптома устанавливается в соответствии со временем, необходимым на проверку данного симптома. Так, сбор и уточнение данных анамнеза занимает меньше времени, чем проведение специфического обследования на IgE антитела. Стоимость указывается в условных единицах. Данная характеристика предназначена для приблизительной оценки финансовых затрат на проверку симптома. При учете стоимости проверки симптома учитывается разница в проверке более дорогого и более дешевого симптома. Алгоритмы СППР ориентируются прежде всего на те симптомы, которые проще и дешевле проверить.

Таблица 9 – Схема построения диагностической матрицы, используемой в разработанной базе данных

	42	43	44	45	46	47	48	49	50
(L23.0)	Д	Н	Н	Н	Н	МБ	МБ	Н	Д
(J67.3)	МБ	МБ	Н	Д	Н	МБ	Н	Н	Д
(J67.9)	МБ	МБ	МБ	Д	Н	Н	Н	Н	МБ
(L24.0)	Н	МБ	МБ	МБ	Д	МБ	Н	Н	Д
(J30.1)	Н	Д	МБ	МБ	МБ	МБ	Д	МБ	Д
(L20)	МБ	МБ	Д	МБ	МБ	Д	МБ	МБ	МБ
(J30.0)	Д	МБ	МБ	Д	Д	МБ	МБ	МБ	МБ

Для удобства заполнения базы данных и последовательности работы алгоритма СППР в базе данных симптомы разделены на категории, которые соответствуют этапу обследования. Всего выделено 6 категорий симптомов: анамнез заболевания, анамнез жизни, физикальное обследование, инструментальное обследование, лабораторные тесты, аллергологические тесты.

Заболеваниям в базе данных присвоены коды международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), для некоторых заболеваний не предусмотрены коды МКБ-10 (такие состояния необходимы для уточнения диагноза и дифференциальной диагностики). Также для заболеваний в базе данных устанавливается показатель частоты встречаемости, что используется для определения приоритета проверки заболевания в алгоритмах СППР.

Для заполнения базы данных использовались сведения из литературных источников, включая клинические рекомендации и научные рецензируемые журналы. Также при составлении диагностической матрицы и создании базы данных использовались экспертные мнения ведущих специалистов и практикующих врачей в области аллергологии и иммунологии.

Подобные базы данных требуют регулярного обновления. База данных постоянно обновляется последними клиническими рекомендациями и сведениями из литературных источников. Также для внесения изменений в базу данных преду-

смотрено наличие специального интерфейса, позволяющего практикующему специалисту самостоятельно вносить необходимые дополнения и корректировки.

Алгоритм работы разработанной СППР предназначен для подбора оптимального и кратчайшего пути для постановки клинического диагноза с учетом минимальных временных и финансовых затрат. В результате такого подхода эффективно используется смешанный (логический и вероятностный) метод принятия решения, что повторяет ход мышления высококвалифицированного врача-специалиста.

Ниже приведено несколько примеров, демонстрирующих процесс диагностики с использованием СППР на конкретных клинических случаях. Информация в примерах не раскрывает личную информацию пациентов. Представленные клинические случаи используются исключительно для понимания базовых принципов диагностики с использованием СППР.

Клинический случай 1:

К врачу обратился пациент Н. в возрасте 22 лет с жалобами на чихание и слезотечение в весенний период (апрель-май) ежегодно в течение последних 5 лет. Во время проявления симптомов принимает антигистаминные препараты, оказывающие положительный эффект на непродолжительное время.

Разбор клинического случая 1:

Исходные данные позволяют идентифицировать несколько симптомов: чихание, слезотечение, сезонность проявлений, положительный эффект от антигистаминных препаратов. Врач вносит данные симптомы в СППР через строку поиска. Программа выдает несколько возможных заболеваний в зависимости от количества симптомов. При вводе первого симптома (чихание) список заболеваний включает большой перечень нозологических форм, в числе которых имеются аллергический ринит, аллергический риноконъюнктивит, аллергическая бронхиальная астма, острые респираторные заболевания, краснуха, корь и др. При вводе последовательно остальных симптомов остается небольшой список заболеваний, включающий аллергический риноконъюнктивит, острые респираторные заболевания. При вводе последнего симптома (положительный эффект от антигистамин-

ных препаратов) программа оставляет узкий список возможных вариантов (аллергический риноконъюнктивит и его формы) и предлагает проверить новый симптом: прик-тест на пыльцевые аллергены как наиболее частую причину развития аллергического риноконъюнктивита. Врач проводит соответствующие манипуляции и сообщает СППР результаты обследования. При положительном результате программа информирует об окончании диагностики (клинический диагноз: аллергический риноконъюнктивит, вызванный пыльцевыми аллергенами) и предлагает дополнительно подтвердить диагноз одним из подходящих лабораторных методов. В случае отрицательного результата прик-теста СППР предложит другой вариант обследования, пока не будет достигнут конечный результат диагностического поиска.

Клинический случай 2:

Пациент Л. обратился к врачу с жалобами на эпизодическое свистящее дыхание. Во время приступов принимает бронхолитические препараты, оказывающие положительный эффект.

Разбор клинического случая 2:

Со слов пациента врач идентифицирует два симптома: свистящее дыхание и положительный эффект от бронхолитических препаратов. Ввод данных симптомов в СППР выдает широкий перечень возможных заболеваний (коклюш, бронхиальная астма, острые респираторные заболевания, сердечная недостаточность и др.). СППР предлагает проверить наиболее простой симптом, позволяющий значительно сузить список болезней — наличие повышенной температуры. Врач измеряет пациенту температуру и вводит полученное значение в СППР. При нормальных значениях температуры у пациента СППР оставляет в списке заболеваний бронхиальную астму и сердечную недостаточность. Далее СППР предлагает проверить связь проявляемых симптомов с аллергенами. Врач расспрашивает пациента и в ходе опроса узнает, что чаще всего симптомы проявляются после контакта с животными (собака, кошка). СППР оставляет в списке только бронхиальную астму и уточняет возможную форму (атопическая бронхиальная астма). Далее предлагается провести исследование функции внешнего дыхания. Если ре-

зультат проведения проб является нормальным, то СППР предложит проверить лабораторные показатели. В результате будет сформирован единственный диагноз, являющийся искомым и максимально достоверным (атопическая бронхиальная астма, вызванная эпидермальными антигенами).

На представленный способ диагностики аллергических заболеваний получен патент на изобретение [17]. Основные принципы диагностики с использованием способа представлены на рисунке 1. На начальном этапе диагностики осуществляется опрос и осмотр пациента с целью выявить отдельные (значимые для диагностики) симптомы. На следующем этапе (дополнительный этап) происходит уточнение сведений для дифференциальной диагностики и, при необходимости, дополнительное физикальное, лабораторное, инструментальное или специальное обследование пациента. На заключительном этапе осуществляется уточнение диагноза путем проверки дополнительных симптомов.

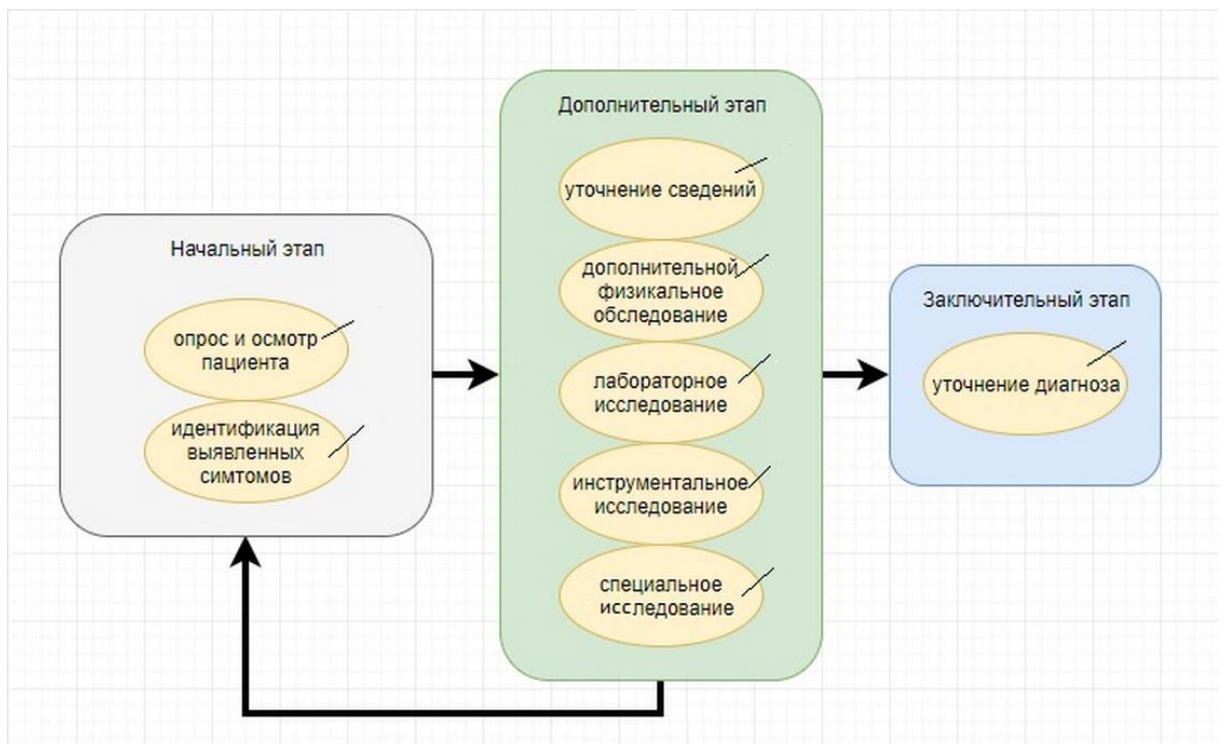


Рисунок 1. Схематичное изображение диагностики аллергических заболеваний с использованием диагностической матрицы и СППР

3.5.2. Обсуждение алгоритма СППР и базы данных аллергических заболеваний

Разработанная СППР предназначена для помощи специалистам в диагностике и поиске необходимой для их деятельности информации. Некоторые функции СППР все еще требуют доработки, однако основные результаты уже достигнуты. СППР ориентирована не только на диагностику уже имеющихся у пациента патологических процессов, но и на превентивную диагностику. Отдельные аллергические заболевания можно диагностировать на ранних этапах. Особенно актуален такой подход при диагностике так называемого «атопического марша» - последовательной манифестации аллергических заболеваний у детей раннего возраста. Превентивный подход также полезен для определения групп риска и проведения скрининга отдельных заболеваний, что особенно актуально в удаленных от региональных центров населенных пунктах.

Применение СППР в сфере здравоохранения позволит снизить риск врачебных ошибок, снизить экономические затраты на прием одного пациента. Инструмент СППР позволяет также проводить оценку деятельности медицинских работников и медицинской сферы в целом путем изучения и анализа данных, полученных при работе с СППР.

Отдельно изучался вопрос применения СППР в качестве образовательного инструмента в высших учебных заведениях, осуществляющих подготовку медицинских кадров. Как упоминалось ранее, алгоритмы СППР повторяют логический и вероятностный типы мышления, свойственные высококвалифицированному специалисту, что может быть полезно для формирования необходимых компетенций у будущих медицинских работников. В качестве демонстрации данной возможности СППР были разработаны клинические задачи по аллергологии, успешно решаемые как при использовании СППР, так и студентами самостоятельно.

В процессе осуществления своей деятельности специалист не всегда может правильно определить необходимый перечень диагностических тестов, особенно

лабораторных. Алгоритмы СППР предлагают определить необходимые лабораторные тесты только при необходимости их проверки для диагностики или определения предикторов развития патологических процессов.

Отдельные аспекты работы СППР требуют изучения. Важным, по мнению автора, является изучение различных предикторов развития аллергических заболеваний. Также важно изучать молекулярно-генетические предикторы развития атопии, что является крайне перспективным направлением научных исследований.

Для регулярного обновления баз данных для СППР требуется рассмотреть разные подходы. Одним из наиболее перспективных вариантов является модификация системы на базе искусственного интеллекта (интеллектуальная система поддержки принятия решений, ИСППР). Регулярная актуализация баз данных является незаменимым атрибутом эффективной системы, ведь информация о заболеваниях, диагностике и лечении постоянно дополняется новыми сведениями, получаемыми в ходе различных научных исследований.

3.5.3 Технические данные проекта

3.5.3.1 Сведения о программе СППР

В качестве языка программирования для реализации программы СППР на разработанной диагностической матрицы был выбран C++. Он поддерживает большое количество разных стилей программирования, обладает высокой вычислительной производительностью и большим количеством доступной справочной литературы.

Для облегчения разработки графического интерфейса программы был использован фреймворк Qt. Его плюсами являются кроссплатформенность, что позволяет при минимальных изменениях кода адаптировать код под другую ОС,

большое количество модулей и сильная поддержка сообщества, которое выпускает огромное количество материалов о работе на этом фреймворке.

В качестве IDE была выбрана Qt Creator. Выбор обоснован крайне удобным инструментарием для создания графического интерфейса, а также легковесностью и высокой скоростью среды.

Основная информация о заболеваниях и симптомах (база данных аллергических заболеваний) представлена в виде JSON-файла. JSON - текстовый формат, основанный на JavaScript, однако формат может использоваться практически с любым языком программирования. Следовательно, проблем с переносом массивов и диагностической матрицы на C++ в процессе разработки не возникало.

Для того, чтобы распространять программу в виде установочного файла была использована бесплатная система создания инсталляторов на базе сценариев Inno Setup. Среди основных особенностей продукта: работа со всеми версиями ОС Windows расширенная поддержка 64-битных приложений, настраиваемые типы установки, встроенный препроцессор. Сценарии имеют структуру, характерную для конфигурационных файлов ini-формата, следовательно, код хорошо читаем и удобен в редактировании. Документ разделен на секции, и каждая из них отвечает за определенную задачу инсталлятора соответственно. Простой способ создания инсталлятора в данной программе – обратиться к встроенному пошаговому мастеру настройки.

Работа программы начинается в классе MainWindow. Первым делом создается экземпляр класса PatientData. Появляется окно данных пациента, которое закрывается только при выполнении одной из двух функций: ассерт или reject, так как происходит запуск внутреннего цикла exes. Первая функция ассоциирована с нажатием кнопки «Создание файла пациента», вторая – с нажатием кнопки «Продолжить без файла пациента». При выполнении функции ассерт в класс MainWindow будет возвращён объект типа QJsonObject с данными пациента. В противном случае объект типа QJsonObject будет заполнен данными по шаблону.

После получение данных пациента, начинается процесс считывания базы данных симптомов и заболеваний. Путь к месту хранения файла базы данных

находится в файле `settings.conf`, расположенном в корневой папке программы. В случае возникновения проблем с файлом базы данных или `settings.conf`, будет загружена стандартная база данных, встроенная в программу. Общая диаграмма использования программы приведена на рисунке 2.

На рисунке 3 указана диаграмма классов, использованная в программе. Основным классом в программе является `MainWindow`. В нём реализовано главное окно программы, а также взаимодействие с базой данных симптомов и заболеваний. В первую очередь он отображает окно заполнения данных пациента, после чего вызывает метод класса `PatientData` для получения данных пациента. Затем происходит считывание массивов заболеваний, симптомов и матрицы симптомов из JSON-файла, после чего данные помещаются в объекты класса `Model` для отображения списков в графическом интерфейсе программы. Отсюда начинается основной функционал программы, который заключается в обработке действий пользователя и выводе результатов диагностики в соответствии со списком выбранных симптомов.

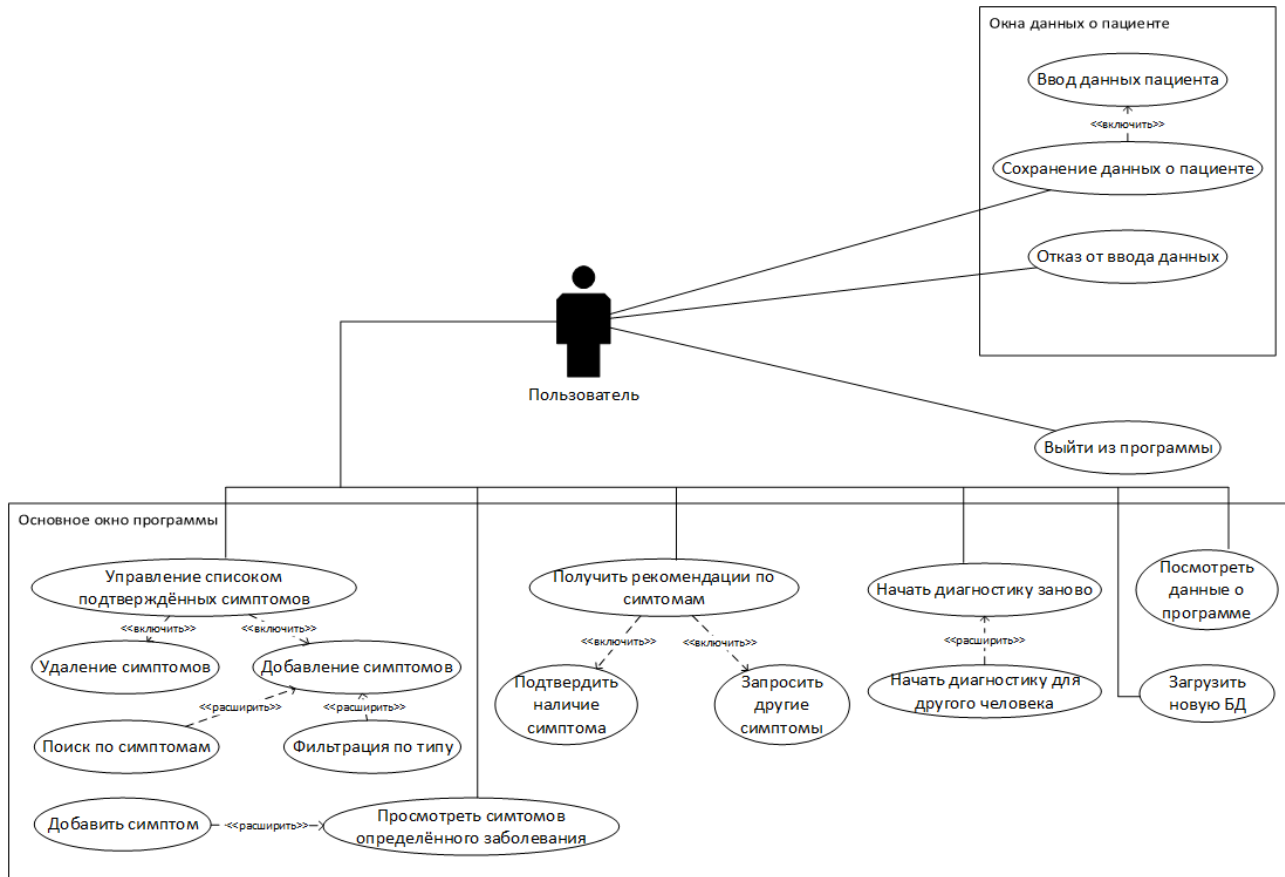


Рисунок 2. Диаграмма использования программы

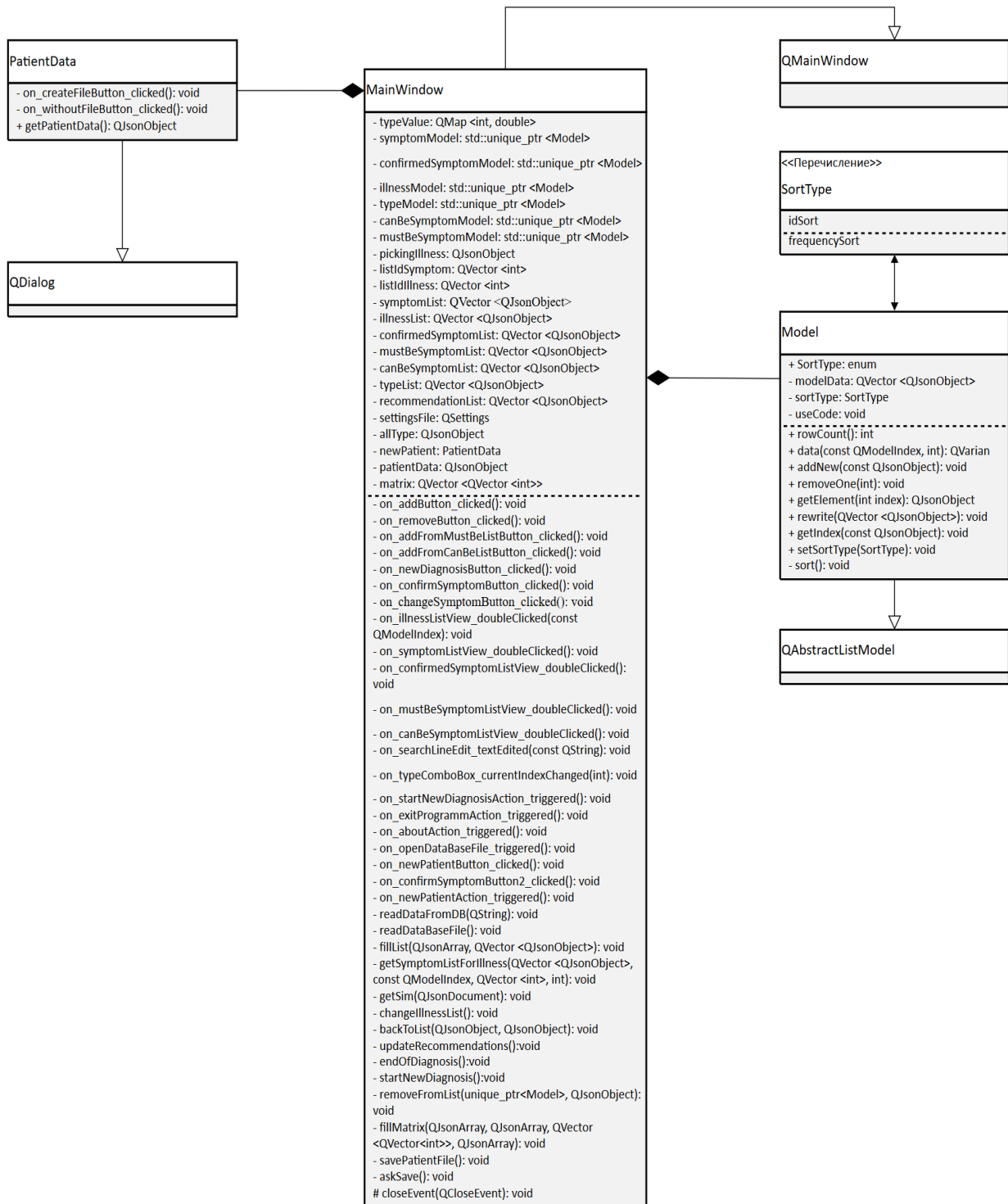


Рисунок 3. Диаграмма классов

Ниже приведено описание использованных методов. Методы класса MainWindow:

- void readDataFromDB – считывает данные из JSON-файла. Путь файла БД храниться в файле settings.conf. Если файл не существует или путь из этого

файла неверен, то произойдёт загрузка стандартной базы данных из ресурсов программы.

- void getSim – процедура заполнения и установки моделей для виджетов ListView.
- void fillList – процедура заполнения вектора фрейворка Qt данными, взятыми из вектора формата Json. Является перегруженной процедурой, т.к некоторые вектора хранят не объекты формата QJsonObject, а числа формата int.
- void fillMatrix – аналог fillList для заполнения матрицы симптомов.
- void changeIllnessList – изменяет список потенциальных заболеваний, исходя из данных, полученных в ходе диагностики.
- void getSymptomListForIllness – выводит список симптомов выбранного заболевания. Если симптом уже находится в списке обнаруженных, то он не отображается, пока не будет удалён из него.
- void backToList – возвращает симптом в список симптомов заболевания, при его удалении из списка обнаруженных.
- void updateRecommendations – процедура, обновляющая список рекомендованных к проверке симптомов, исходя из данных, полученных в ходе диагностики.
- void endOfDiagnosis – процедура, отображающая результат диагностики. Её выполнение происходит тогда, когда остаётся одно или ни одного потенциального заболевания в списке.
- void startNewDiagnosis – приводит состояние системы к моменту перед началом диагностики, тем самым даёт начало новому сеансу диагностики. Обновляет интерфейс и приводит списки к начальному состоянию.
- void removeFromList – удаляет объект из модели.
- void savePatientFile – сохраняет данные пациента и результат диагностики в текстовый файл при условии, что пользователь не отказался от данной функции.

- void askSave – выводит окно, спрашивающее у пользователя, хочет ли он сохранить результаты диагностики при выходе из программы или начале новой диагностики.
- void on_addButton_clicked – callback функция кнопки «Добавить симптом».
- void on_removeButton_clicked – callback функция кнопки «Убрать симптом».
- void on_addFromMustBeListButton_clicked – callback функция кнопки «Добавить» у списка обязательных симптомов.
- void on_addFromCanBeListButton_clicked – callback функция кнопки «Добавить» у необязательных симптомов.
- void on_newDiagnosisButton_clicked – callback функция кнопки «Сбросить всё».
- void on_confirmSymptomButton_clicked - callback функция кнопки «Присутствует» в области рекомендации симптомов.
- void on_confirmSymptomButton2_clicked – аналог callback'а выше.
- void on_changeSymptomButton_clicked - callback функция кнопки «Предложить другие симптомы».
- void on_illnessListView_doubleClicked - callback функция двойного нажатия по болезни из списка потенциальных заболеваний.
- void on_symptomListView_doubleClicked - callback функция двойного нажатия по симптому в списке доступных симптомов.
- void on_confirmedSymptomListView_doubleClicked - callback функция двойного нажатия по симптому в списке подтверждённых симптомов.
- void on_mustBeSymptomListView_doubleClicked - callback функция двойного нажатия по симптому в списке обязательных симптомов болезни.
- void on_canBeSymptomListView_doubleClicked - callback функция двойного нажатия по симптому в списке необязательных симптомов болезни.
- void on_searchLineEdit_textEdited – callback функция, что срабатывает при изменении содержания поисковой строки.

- void on_typeComboBox_currentIndexChanged - callback функция списка типов симптомов.
- void on_startNewDiagnosisAction_triggered - callback функция пункта меню «Сбросить результат диагностики».
- void on_exitProgrammAction_triggered - callback функция закрытия программы.
- void on_aboutAction_triggered - callback функция пункта меню «О программе».
- void on_openDataBaseFile_triggered - callback функция пункта меню «открыть файл базы данных».
- void on_newPatientButton_clicked - callback функция кнопки «Начать диагностику для нового пациента».
- void on_newPatientAction_triggered - callback функция пункта меню «Начать диагностику для нового пациента»

Атрибуты класса:

- QMap <int, double> typeValue – словарь, в котором хранятся пары тип-коэффициент важности.
- unique_ptr <Model> symptomModel – экземпляр класса Model, предназначенный для хранения данных о доступных симптомах. Для более надёжного контроля памяти используется «умный указатель».
- unique_ptr <Model> confirmedSymptomModel – аналог модели выше, но для подтверждённых симптомов.
- unique_ptr <Model> illnessModel – аналог модели выше, но для заболеваний.
- unique_ptr <Model> typeModel – аналог модели выше, но для типов симптомов.
- unique_ptr <Model> mustBeSymptomModel - аналог модели выше, но для обязательных симптомов заболеваний.

- `unique_ptr <Model> canBeSymptomModel` - аналог модели выше, но для обязательных симптомов заболеваний.
- `JsonObject pickingIllness` – заболевание, которое выбрал пользователь для просмотра симптомов.
- `QVector <int> listIdSymptom` – список ID симптомов.
- `QVector <int> listIdIllness` - список ID заболеваний.
- `QVector <JsonObject> symptomList` – список доступных симптомов.
- `QVector <JsonObject> illnessList` – список заболеваний.
- `QVector <JsonObject> confirmedSymptomList` – список подтверждённых симптомов.
- `QVector <JsonObject> mustBeSymptomList` - список обязательных симптомов заболеваний.
- `QVector <JsonObject> canBeSymptomList` - список необязательных симптомов заболеваний.
- `QVector <JsonObject> typeList` – список типов симптомов.
- `QVector <JsonObject> recommendationList` – список рекомендованных симптомах.
- `QVector <QVector <int>> matrix` – диагностическая матрица.
- `QSettings settingsFile` – файл настроек программы.
- `JsonObject allType` – объект, обозначающий все типы симптомов.
- `PatientData newPatient` - экземпляр класса `PatientData`, который выводит окна данных о пациенте.
- `JsonObject patientData` – объект, который хранит данные о пациенте.

Одним из наиболее распространенных и эффективных приемов проектирования программ является использование паттерна программирования MVC (Model-View-Controller). Она позволяет разделить части программы, отвечающие за хранение и доступ к данным, отображение данных и за взаимодействие с пользователем на отдельные слабо связанные модули. Это упрощает структуру про-

граммы и позволяет вносить изменения в одну из частей без значимого влияния на другие. Такой подход является весьма распространённым в фреймворке Qt.

Основным виджетом графического интерфейса данной программы является `ListView`. Виджет `ListView` обеспечивает представление списка элементов, предоставляемых моделью. Можно использовать готовые модели, которые предоставляются Qt, но использование готовых моделей данных, таких как `QStandardItemModel` или `QStringListModel`, влечёт за собой сегрегацию данных и класса, описывающего эту модель. Для консистентности кода была использована модель собственной разработки, реализующая интерфейс абстрактной модели и агрегирующая в неё данные. Такой подход открывает возможность изменения модели по своему усмотрению, а также повысит надёжность программы, так как используемый Qt содержит ряд средств для упрощения и автоматизации работы с памятью компьютера. За реализацию этой модели отвечает класс `Model`. Ниже приведены использованные методы класса `Model`:

- `QVariant data` – метод, отвечающих за то, в каком виде будут отображаться данные на графическом интерфейсе. В данном случае выводится название болезни/симптома и код болезни.
- `int rowCount` – возвращает количество элементов в модели
- `void addNew` – добавляет объект в модель
- `void removeOne` – удаляет объект в модель
- `QJsonObject getElement` – получает данные элемента модели
- `void rewrite` - переписывает содержимое модели
- `int getIndex` - получает индекс (порядковый номер) элемента в модели
- `void setSortType` - устанавливает тип сортировки в модели. Реализовано два типа: по названию элемента или по его `id`.
- `void sort` – сортирует элементы модели.
- Атрибуты класса:
- `QVector <QJsonObject> modelData` – вектор, в котором хранятся данные модели.

- `bool useCode` – переменная для пометки модели заболевания. Нужна для изменённого отображения данных. Кроме названия заболевания, выводится его код.
- `enum SortType` – перечисление, в котором хранятся типы сортировки.
- `SortType sortType` – переменная, что хранит текущий тип сортировки модели.

Класс `PatientData` предназначен для обработки данных пациента, которые пользователь вводит в начальном окне. Используются следующие методы класса `PatientData`:

- `JsonObject getPatientData` – сохраняет введённую информацию из окна данных пациента в формате `JsonObject` для дальнейшего сохранения в текстовый файл. При отказе пользователя вводить эти данные, переменная `JsonObject` будет заполнена по шаблону.
- `on_createFileButton_clicked` - callback функция кнопки «Создать файл пациента»
- `on_withoutFileButton_clicked` - callback функция кнопки «Продолжить без файла пациента»

Интерфейс программы реализован с рядом особенностей. Первое окно, которое видит пользователь, предполагает заполнение данных пациента (рисунок 4).

Окно ввода данных о пациенте содержит:

- Поле ввода ФИО, формат: строка
- Поле ввода Возраст, формат: число
- Поле ввода Номер полиса ОМС, формат: строка
- Выпадающий список Пол
- Кнопка «Создания файла пациента»
- Кнопка «Продолжить без файла пациента»

Рисунок 4. Окно ввода данных о пациенте

При нажатии первой кнопки, введённые данные будут сохранены и по завершению диагностики записаны в текстовый файл (привязка диагностики к конкретному пациенту для прикрепления к истории болезни). При выборе второй кнопки файл не будет создан (анонимная диагностика).

После нажатия одной из кнопок выбора пользователь переходит к основному окну программы на первую вкладку (рисунок 5). Первая вкладка основного окна программы содержит следующие элементы:

- Панель меню с пунктами «Файл» и «Справка»
- Поисковая строка
- Выпадающий список типов симптомов
- Кнопка «Добавить симптом»
- Кнопка «Удалить симптом»
- Кнопка «Сбросить всё»
- Кнопка «Начать диагностику для нового пациента»
- Список всех симптомов
- Список присутствующих симптомов
- Список предположительных заболеваний
- Два окна рекомендуемых симптомов
- Две кнопки «Присутствует»
- Кнопка «Предложить другие симптомы»

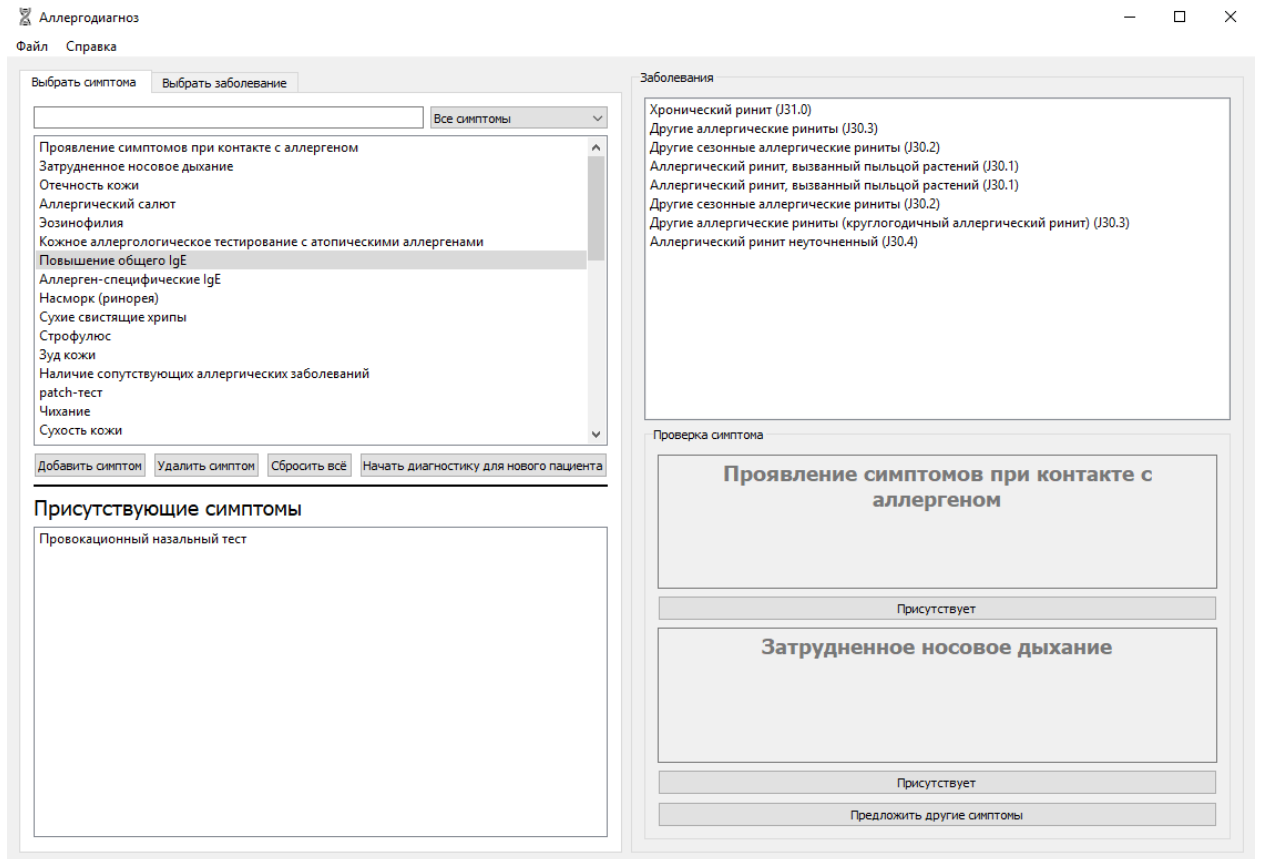


Рисунок 5. Первая вкладка основного окна программы

Пользователь может перемещать симптомы между списками с помощью соответствующих кнопок или двойным нажатием на симптом. Кнопка «Сбросить всё» начинает сеанс диагностики заново, приводя окно к начальному состоянию. Кнопка «Начать диагностику для нового пациента» возвращает на экран окно данных пациента.

В область «Проверка симптома» реализована рекомендательная функция программы. Пользователю демонстрируются два наиболее вероятных симптома. С помощью кнопок «Присутствует» и «Предложить другие симптомы» пользователь может подтвердить наличие и запросить другие симптомы соответственно.

С помощью поисковой строки можно найти необходимый симптом, а выпадающий список даёт возможность отфильтровать симптомы по типам.

Пункт меню «Файл» содержит следующие элементы:

- Открыть файл базы данных (позволяет пользователю загрузить в программу другой файл базы данных).

- Начать диагностику для нового пациента.
- Сбросить результат диагностики (аналог кнопки «Сбросить всё»).
- Выйти из программы.

Пункт меню «Справка» содержит пункт «О программе», который выводит окно с общей информацией.

Вторая вкладка основного окна программы (рисунок 6) включает следующее содержимое:

- Строка выбранного заболевания
- Список обязательных симптомов
- Список необязательных симптомов
- Две кнопки «Присутствует»
- Двойным щелчком по заболеванию пользователь имеет возможность узнать список симптомов этого заболевания и добавить их в список присутствующих.

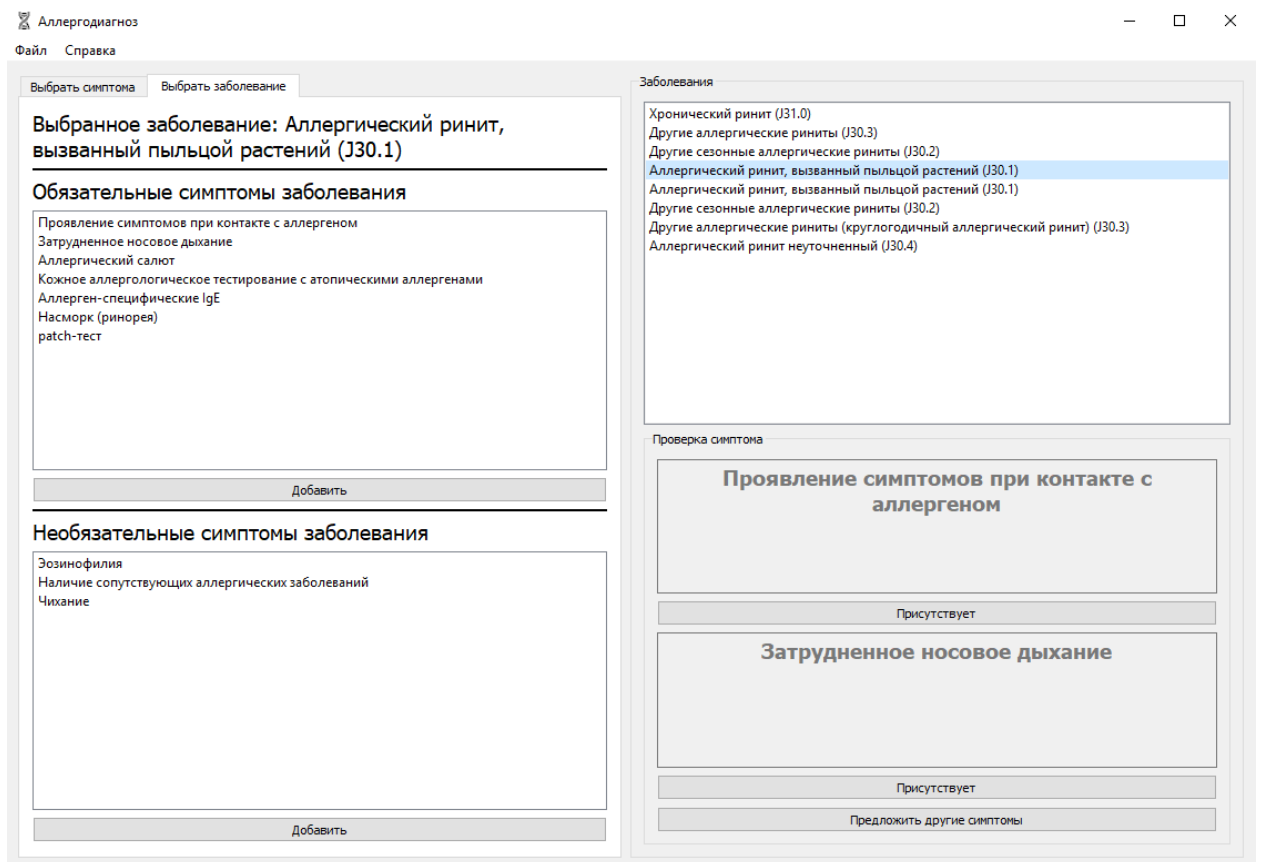


Рисунок 6. Вторая вкладка основного окна программы

3.2.3.2. Сведение о разработанной базе данных

Разработанная база данных представляет собой Json-файл. В нём содержится несколько массивов. Массив болезней содержит описание аллергических заболеваний. Пример элемента:

```
{
  "code": "J31.0",
  "codeEnglish": "",
  "frequency": 0,
  "id": 0,
  "name": "Хронический ринит",
  "nameEnglish": ""
}
```

В массиве симптомов содержатся данные о симптомах. Пример элемента:

```
{
  "id": 3,
  "idType": 2,
  "name": "Затрудненное носовое дыхание",
  "nameEnglish": "",
  "reliability": 0
}
```

В массиве типов симптомов приводятся категории, к которым могут относиться отдельные симптомы. Пример элемента:

```
{
  "id": 0,
  "name": "Анамнез заболевания",
  "nameEnglish": "Anamnesis morbi"
}
```

Как упоминалось ранее, в основу разработанной базы данных заложен принцип диагностической матрицы. Диагностическая матрица представляет собой двумерный массив, содержащий информацию о соотношении симптомов и заболеванию. Строки массива соответствует заболеваниям, столбцы – симптомам.

Возможные значения массива: «0» (Н) – симптом не встречается при данном заболевании, «1» (Д) – симптом всегда встречается при данном заболевании «2» (МБ) – симптом может присутствовать при этом заболевании, но не обязателен. Визуальное представление диагностической матрицы при помощи инструмента для редактирования базы данных представлено на рисунке 7.

Рисунок 7. Инструмент для составления диагностической матрицы и базы данных

Списки ID симптомов и заболеваний связывают между собой диагностическую матрицу и массивы заболеваний и симптомов. Позиция ID заболевания и симптома в этом списке соответствует позиции заболевания и симптома в диагностической матрице. Например, симптому «Затрудненное носовое дыхание» присвоен ID = 3. В списке ID симптомов 3 располагается на 2 позиции. Значит, в мат-

рице 2 столбец будет описывать наличие затрудненного носового дыхания у всех болезней.

Весь Json-файл разбивается на векторы типа `QJsonArray`, которые описаны выше. Векторы разбиваются на `QJsonObject`, которые записываются в векторы формата `QVector`. После этого создаются объекты класса `Model`, в которые помещаются векторы. Далее идёт привязка полученных моделей к виджетам `ListView`. Списки заболеваний и симптомов начинают отображаться на пользовательском графическом интерфейсе. Пользователь может добавить или удалить симптом, при этом модель изменяется с помощью классовых методов `addNew/removeOne`.

При любом изменении списка подтверждённых симптомов вызывается метод `updateRecommendations`. Он пересматривает список рекомендованных симптомов, убирает выбранные или добавляет удалённые симптомы, чтобы предотвратить дублирование или исчезновение симптома.

Список заболеваний сортируется по полю объектов `"frequency"`. Список симптомов сортируется по `ID`. Сортировка симптомов в списке рекомендаций идёт по следующему алгоритму:

1. в качестве «точки отсчёта» берётся первое заболевание в списке предполагаемых;
2. в первую очередь рассматриваются симптомы, которые являются обязательными для заболевания;
3. обязательные симптомы сортируются по возрастанию коэффициента типа (таблица 10);
4. повторить пункт 3 для необязательных симптомов;
5. повторить пункты 2–4 для остальных болезней.

Обновление списка потенциальных заболеваний происходит при любом изменении списка подтверждённых симптомов. Программа проверяет весь список заболеваний, которые были указаны в базе данных, на предмет соответствия указанным симптомам. Если соответствия не обнаружено, то болезнь удаляется из списка. Конечный список передаётся модели по методу `rewrite`. Аналогично работает фильтрация по типу и поиск по симптомам. Алгоритм поиска построен на

обнаружении полного совпадения введённых символов с символами из названия СИМПТОМОВ.

Таблица 10 – Используемые коэффициенты типов симптомов

Тип (категория) симптома	Коэффициент
Анамнез заболевания	1,0
Анамнез жизни	1,0
Физикальное обследование	1,1
Инструментальное обследование	1,4
Лабораторное обследование	1,5
Аллергологические тесты	1,3

Глава 4. ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ

В результате проведенного диссертационного исследования не были рассмотрены все аспекты изучаемой проблемы. Однако они позволили сформировать направления будущих исследований и акцентировать внимание на наиболее значимых аспектах изучения проблемы. В рамках изучения коморбидности ВИЧ-инфекции и аллергозов Новгородская область представляет особый интерес, связанный с этническими особенностями населения, проживающего на территории региона. Связано это с тем, что на территории Новгородской области (преимущественно в районах области) проживают индивидуумы русской этнической принадлежности на протяжении многих веков.

Выявление факторов развития аллергических и иммунодефицитных состояний у жителей Новгородской области позволит оптимизировать диагностические алгоритмы с целью повышения уровня оказания медицинской помощи.

При дальнейшем изучении проблемы планируется изучить иммуногенетические особенности возникновения, развития и прогрессирования таких сложных коморбидных состояний, как сочетание ВИЧ-инфекции и аллергического синдрома (бронхиальной астмы, аллергического ринита, атопических поражений кожи и др.) на молекулярно-генетическом уровне. Дальнейшее изучение с целью выявления фенотипических вариантов сочетанной аллергической патологии на фоне имеющегося иммунодефицитного состояния необходимо для формирования высокоэффективных диагностических и лечебно-профилактических алгоритмов с учетом территориальных и этнических особенностей региона. Актуальность альтернативных оптимальных диагностических и лечебных подходов особенно актуально в удаленных районах с ограниченной доступностью сложных средств диагностики.

Изучение молекулярно-генетических факторов коморбидности планируется осуществлять методами полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием имеющегося лабораторного оборудования Цен-

тра «Геномного инжиниринга» НовГУ (амплификатор Rotor-Gene Q, капиллярный гель-электрофорез QIAxcel Advanced). Изучение РНК ВИЧ позволит определить лекарственную устойчивость и отдельные её маркеры у жителей Новгородского региона. Возможно рассмотрение отдельных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), ассоциированных с лекарственной резистентностью ВИЧ и развитием реакций гиперчувствительности с целью разработки скрининговых методик определения резистентности и риска развития реакций гиперчувствительности.

Изучение экспрессии определенных генов и секвенирование генов является важным фактором для определения фенотипов социально-значимых заболеваний, в том числе и ВИЧ-инфекции. Для более детального изучения потребуется расшифровка нуклеотидных последовательностей целевых участков методами полногеномного секвенирования или пиросеквенирования, что также может найти отражение в отдельных фенотипах некоторых социально-значимых заболеваний. В результате можно ожидать выявления генетических детерминант, ответственных за развитие иммунопатологических состояний у жителей Новгородской области.

Отдельного изучения требует фактор микробиоты как одна из основополагающих причин развития сложных коморбидных состояний при вторичных иммунных нарушениях различной направленности. Прежде всего следует обратить внимание на исследование микрофлоры кишечника, ротовой полости, носоглотки, поверхности кожи как наиболее подверженных атопическим поражениям участкам тела человека. Таким образом, изучение состава микроорганизмов, персистирующих в популяции на определенной территории, может дать значимую информацию для понимания фундаментальных аспектов этиологии и патогенеза ряда иммуноопосредованных заболеваний.

Иным важным направлением изучаемой проблемы является исследование иммуногенетических показателей по методике серотипирования лимфоцитов по антигенам группы HLA-B (либо молекулярное типирование методом полимеразной цепной реакции с наборами сиквенса-специфических праймеров).

Любые новые научные данные следует интегрировать с современными компьютерными технологиями (возможности обучения искусственного интеллекта, создание экспертных систем и др.). Реализация научных результатов таким образом позволит не только эффективно использовать полученные результаты в дальнейших научных исследованиях, но и позволит внедрить результаты в социум (мобильные приложения и компьютерные программы, интернет-ресурсы), что позволит мотивировать, обучить и вовлечь население в систему активного и осознанного управления своим здоровьем. Кроме того, в разработанной системе поддержки принятия решений и в иных аналогичных продуктах следует рассмотреть возможность применения иных медицинских номенклатур, наиболее подходящих для автоматизированных компьютерных систем. Одной из таких систем, требующих внимания, можно назвать SNOMED CT.

Таким образом, детальное изучение описанной в настоящей работе проблемы позволит выявить патогенетические закономерности развития коморбидных состояний и полиморбидности при ВИЧ-инфекции, что позволит улучшить лечебно-диагностические и профилактические мероприятия и снизить смертность от этих болезней на территории Новгородской области, Северо-западного федерального округа и Российской Федерации в целом. Следовательно, есть возможность достижения значительного снижения экономических и социальных потерь от этих заболеваний, а также уменьшения расходов на лечение за счет ранней и точной диагностики и масштабных скрининговых мероприятий, подбора оптимальной терапии. При этом разработка скрининговых инструментов на базе компьютерных технологий типа СППР и их внедрение является одним из наиболее экономически выгодных вариантов реализации научных результатов.

Заключение

Подводя итоги, можно сделать заключение, что в результате проведенного диссертационного исследования были выполнены все поставленные задачи, освещена актуальная проблема диагностики аллергических заболеваний у иммунокомпromетированных лиц. Был проведен тщательный ретроспективный анализ литературных источников по изучаемой проблеме, в ходе которого была показана актуальность изучения реакций гиперчувствительности у иммунокомпromетированных лиц (в том числе пациентов с ВИЧ-инфекцией), рассмотрены основные иммунные факторы развития и течения аллергических заболеваний. Было изучено по данным метаанализа, что в развитии аллергических реакцию важную роль играют микробиотические, генетические и экологические факторы. Развитие аллергии у ВИЧ-инфицированных пациентов может быть связано с длительным персистенцированием ВИЧ в крови (специфический триггер аллергии), глистной инвазией, молекулярно-генетическими особенностями организма. У лиц с ВИЧ-инфекцией возможно развитие реакций гиперчувствительности, при которых в качестве аллергена выступают лекарственные препараты. Особенно важно понимание того, что некоторые препараты ВААРТ способны вызвать аллергические реакции и снизить, таким образом, приверженность пациентов к терапии. В ходе анализа описанных случаев аллергических реакций на лекарственные препараты ВААРТ и научных исследований в данной области были обобщены сведения о нежелательных явлениях в форме реакций гиперчувствительности.

Также по данным литературных источников были проанализированы существующие способы диагностики аллергических заболеваний и показана необходимость комплексного подхода к диагностике, выявлены актуальные современные компьютерные технологии, используемые в системе здравоохранения в мире и в России. Изучен вопрос стандартизации научных исследований и диагностических процессов в медицине. Существующие автоматизированные системы, используемые в диагностике, классифицированы зарубежными авторами. В настоя-

щей диссертационной работе приведен адаптированный перевод предложенной классификации компьютерных систем, используемых в сфере здравоохранения с указанием конкретных примеров их использования. На примере сложной диагностики атопического дерматита была показана необходимость комплексного подхода к выявлению аллергических и иных заболеваний на основе компьютерных технологий, что крайне важно для подбора оптимальной терапии.

В ходе практической части диссертационного исследования был разработан опросник, позволяющий упростить процесс диагностики заболеваний у пациентов с аллергической патологией, а также обеспечить сбор необходимых сведений для проведения молекулярно-генетических исследований. Опросник базируется на уже используемых во врачебной практике инструментах, однако дополнительно учитывает сбор важных сведений по этнической принадлежности, наследственности, этиологическому фактору аллергии.

В результате проведенной работы была разработана диагностическая матрица, предназначенная для диагностики аллергических заболеваний. Диагностическая матрица представляет собой набор сведений о симптомах, заболеваниях и их взаимосвязи. Использование диагностической матрицы позволяет использовать врачебный опыт и тип мышления для точной стандартизированной диагностики аллергических заболеваний. Диагностическая матрица была использована в разработанной системе поддержки принятия клинических решений для диагностики аллергических заболеваний (СППКР). Эта система позволяет с использованием компьютера или смартфона провести быструю диагностику аллергических заболеваний, при этом используется персонифицированный подход к диагностике, что позволяет получить искомый результат диагностического поиска при минимальных трудовых и финансовых затратах. Разработанный способ диагностики может использоваться и для скрининга аллергических заболеваний, в том числе при доклинических обследованиях. На способ диагностики аллергических заболеваний с использованием диагностической матрицы получен патент на изобретение. Предложенный способ диагностики в перспективе может быть использован и для диагностики заболеваний других нозологических групп.

Также в ходе диссертационного исследования была изучена коморбидная связь аллергических заболеваний с иммунодефицитами и, в частности, с ВИЧ-инфекцией. В ходе исследования были изучены значимые показатели иммунного статуса и их связь с риском развития аллергических реакций у ВИЧ-инфицированных пациентов. Достоверно была доказана связь относительного количества CD3+ лимфоцитов с развитием лекарственной аллергии. Проведенное изучение показателей иммунного статуса не дает исчерпывающих данных о возможных маркерах аллергических реакций у ВИЧ-инфицированных пациентов, однако подтверждает наличие различий показателей иммунного статуса у ВИЧ-инфицированных пациентов с лекарственной аллергией и без неё.

Дополнительно при изучении проблемы были проанализированы наиболее часто встречающиеся случаи аллергических реакций у ВИЧ-инфицированных. Также были обобщены сведения о развитии аллергических реакций в ответ на прием наиболее часто используемых в практике лечения ВИЧ лекарственных препаратов ВААРТ. Обобщенные сведения о реакциях гиперчувствительности у ВИЧ-инфицированных пациентов были оформлены в таблице для удобства использования в клинической практике.

Также была изучена динамика заболеваемости аллергической патологией по обращаемости в Новгородской области. В ходе изучения была рассмотрена частота случаев аллергии в 1999–2001 гг. и в период 2014–2021 года. В результате была выявлена различная динамика заболеваемости по отдельным нозологическим формам аллергии и установлен рост заболеваемости круглогодичным аллергическим ринитом при снижении случаев поллинозов и бронхиальной астмы. Такая динамика может быть обусловлена наличием стандартизированных средств диагностики бронхиальной астмы и поллинозов, а также высокоэффективными схемами лечения.

Выводы

1. В течение последнего десятилетия отмечается снижение относительного числа диагностированных случаев аллергии по отдельным нозологическим формам (средний темп снижения диагностированных случаев поллиноза – 3%, бронхиальной астмы – 21,6%, атопического дерматита – 5%, ангионевротического отека – 12,5%). Однако по отдельным нозологическим формам (круглогодичный аллергический ринит, хроническая крапивница) число диагностированных случаев возрастает ввиду несовершенства диагностических и лечебных алгоритмов (средний темп прироста диагностированных случаев круглогодичного аллергического ринита – 38%, хронической крапивницы – 13,5%).

2. Высокая частота встречаемости аллергических заболеваний и их возникновение у иммунокомпromетированных (12% случаев) больных усложняют процесс диагностики и подбора оптимизированной терапии, что требует разработки и внедрения новых высокотехнологичных способов диагностики и их автоматизации, а также проведения скрининга, в том числе для обеспечения раннего превентивного выявления аллергических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов.

3. Наиболее распространенной формой коморбидности среди ВИЧ-инфицированных пациентов, связанной с развитием аллергии, является лекарственная аллергия (59%), с которой связаны наиболее тяжелые проявления аллергических реакций. Наибольшая доля нежелательных явлений у ВИЧ-инфицированных пациентов возникает при применении антибиотиков (у 45% пациентов), местных анестетиков (у 50% пациентов), а также препаратов АРВТ (у 8% пациентов).

4. Среди ВИЧ-инфицированных пациентов по данным иммунного статуса не выявлено специфических маркеров развития лекарственной аллергии ($p > 0,05$).

Достоверно установлена связь вирусной нагрузки и содержания CD3+ клеток в крови ВИЧ-инфицированных пациентов с лекарственной аллергией ($p < 0,003$).

Повышение числа CD3+ клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов с лекарственной аллергией свидетельствует о преобладании клеточного звена иммунитета.

5. Разработанная автором диагностическая матрица аллергических заболеваний позволяет стандартизировать процесс диагностики и уменьшить риск врачебных ошибок. Система поддержки принятия клинических решений в аллергологии является наиболее простым и удобным инструментом для диагностики аллергической патологии (в том числе для превентивной диагностики и скрининга).

Практические рекомендации

1. При диагностике аллергических заболеваний можно использовать СППКР (принцип диагностической матрицы) для помощи в принятии диагностических решений при появлении сложных случаев. При первичной диагностике использование СППКР позволяет снизить число врачебных ошибок, также возможно использование данного инструмента для скрининга аллергических заболеваний и превентивной диагностики.
2. При оценке риска развития аллергии у ВИЧ-инфицированных пациентов возможно использование СППКР. Также следует учитывать данные иммунного статуса и аллергологического анамнеза пациента.
3. В большинстве случаев при легкой и средней степени тяжести аллергических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов в ответ на прием препаратов ВААРТ не требуется отмены или замены препарата, однако следует учитывать риск снижения приверженности пациента к проводимой терапии.
4. При диагностике аллергических заболеваний следует учитывать иммунные и инфекционные факторы.

Список использованной литературы

1. Азовцева О.В., Богачёва Т.Е., Вебер В.Р., Архипов Г.С. Анализ основных причин летальных ис-ходов у ВИЧ-инфицированных больных. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2018;10(1):84-91. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-1-84-91>
2. Ахмеджанова З. И. Частота аллергических заболеваний у ВИЧ-инфицированных. Медицинская иммунология. 2009; Т. 1: с. 4–5.
3. ВИЧ-инфекция: информационный бюллетень № 41 / В.В. Покровский, Н.Н. Ладная, Т.И. Симашев [и др.] // Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом, территориальные центры по профилактике и борьбе со СПИДом, территориальные управления, Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. - М., 2016. - 56 с.
4. ВИЧ-инфекция: информационный бюллетень № 45 / В.В. Покровский, Н.Н. Ладная, Е.В. Соколова [и др.] // Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом, территориальные центры по профилактике и борьбе со СПИДом, территориальные управления, Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. - М., 2020. - 56 с.
5. Гаевский Ю.Г., Макаров В.А., Вебер В.Р., Довгялюк П.А., Иванов А.В. Диагностиче-ская матрица – новый подход в клинической диагностике заболева-ний сердца // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости, т. 4, 2018. с. 21-23.
6. Грахов А.А., Жилинкова Л.А., Шевелева Е.В. Система поддержки принятия решений для врача-терапевта на основе нечетких сетевых моделей. // Вестник новых медицинских технологий, 13(2). М., 2006, с. 43-46.
7. Здравоохранение в России (2019): Статистический сборник. / РОССТАТ. – М., 2019. – 170 с. URL:

<https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf> (дата обращения: 11.12.2021)

8. Инфекционные болезни. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 848 с. : ил.

9. Киселева, Е. П. Акцептивный иммунитет - основа симбиотических взаимоотношений / Е. П. Киселева // Инфекция и иммунитет. – 2015. – Т. 5. – № 2. – С. 113-130.

10. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России / Н. А. Беляков, В. В. Рассохин, Т. Н. Трофимова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8. – № 3. – С. 9-25.

11. Корневский, Н.А. Проектирование нечетких решающих сетей, настраиваемых по структуре данных для задач медицинской диагностики. // Системный анализ и управление в биомедицинских системах, 4(1), 2005. с. 12-19.

12. Кравченко, А. В. Эффективность и безопасность схем ВААРТ, включающих фосфазид, у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших антиретровирусных препаратов / А. В. Кравченко, Н. Ю. Ганкина // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 6. – С. 35-38.

13. Мокроносова М. А., Мац М. А. Инфекция и аллергия: две стороны одной медали. Астма и аллергия. 2015; 4: с. 9–12.

14. Набока Ю.Л., Рымашевский А.Н., Свирава Э.Г., Брагина Л.Е. Формирование микрофлоры пищеварительного тракта новорожденных в динамике. Журн. микробиол. 2012. 3: 65-70.

15. Наумов Л.Б. Нажмите кнопку, коллега! М., Медицина, УзССР Ташкент. 1972

16. Нестеров В.Г., Игрунова С.В., Нестерова Е.В., Зайцева Т.В., Пусная О.П., Нестеров Д.В., Цоцорина Н.В. Анализ использования глобальной телекоммуникационной сети информационных ресурсов врачами-терапевтами поликлиник. // Russian Journal of Education and Psychology, 3(7), 88-93.

17. Патент № 2720900 С2 Российская Федерация, МПК G16C 20/50. Способ диагностики аллергических заболеваний : № 2018136011 : заявл. 11.10.2018 : опубл. 14.05.2020 / Г. С. Архипов, В. А. Макаров, С. А. Нора, И. В. Смирнова ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого".

18. Пирогова И.А. (2017). Распространенность ВИЧ-инфекции в России // Вестник СМУС74. №4 (19). С. 45-49

19. Покровский В.В. ВИЧ/СПИД в России: ситуация и прогноз / В.В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. -2008. -№3. -С.4-12.

20. Рассохин В.В., Бобрешова А.С. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. Эпидемиология, клиника и современные стратегии. Тяжелые и коморбидные формы ВИЧ-инфекции. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017;9(4):106-110. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-4-106-110>

21. Рахманова А.Г. Централизация и децентрализация медико-социальной помощи больным с ВИЧ-инфекцией в условиях развивающейся эпидемии. Городская, муниципальная и смешанные организационные модели / А.Г.Рахманова, Н.А.Беляков, В.Е.Жолобов, Т.Н.Виноградова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии .- 2009. - Т. 1, № 2. - С.73-79.

22. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. – М.: Мир, 2000. – 592 с., ил.

23. Роль микробиоты в патофизиологических механизмах формирования аллергического ринита: обзор / А. Г. Гончаров, А. П. Продеус, М. А. Шевченко [и др.] // Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Серия: Естественные и медицинские науки. – 2020. – № 3. – С. 100-121.

24. Савинцева Е. В., Зеленина А. О., Шадиева С. В. Нежелательные побочные реакции и факторы, способствующие их развитию, при лечении больных с впервые выявленным туберкулезом легких. Синергия наук. 2018; 24: 1224–1230.

25. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2018621045 Российская Федерация. База данных аллергических заболеваний для

программного комплекса КардиоДиагноз : № 2018620648 : заявл. 22.05.2018 : опублик. 10.07.2018 / С. А. Нора, Г. С. Архипов, И. В. Смирнова ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого».

26. Сизова, Н. В. Особенности применения ралтегравира у ВИЧ-инфицированных пациентов с различной соматической патологией / Н. В. Сизова, Е. С. Обижаева, С. О. Майорова // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13. – № 3. – С. 92-101. – DOI 10.22625/2072-6732-2021-13-3-92-100.

27. Симонов Р. О., Валишин Д.А., Яппаров Р.Г. Острые аллергозы у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне глистной инвазии. Диагностика и лечение глазных проявлений инфекционных и системных заболеваний. 2018; С 98–105.

28. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2020 г.». [Электронный ресурс] URL: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2021/03/VICH-infektsiya-v-Rossijskoj-Federatsii-na-31.12.2020-.pdf> (дата обращения: 11.12.2021)

29. Федосеев Г. Б., Трофимов В. И., Тимчик В. Г. Негруца К.В., Голубева В.И., Горовнева Е.В., Разумовская Т.С., Бирюля И.В., Александрин В.А., Крякунов К.Н. Инфекционная и неинфекционная сенсibilизация больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких // Российский аллергологический журнал. 2015. № 6. С. 39-53.

30. Фрейдин М. Б., Пузырев В. П. Геномные основы подверженности atopическим заболеваниям. Молекулярная медицина. 2007; 3: С. 26–35.

31. Хаитов Р.М. Клиническая аллергология: руководство для врачей/ под общ. ред. Р.М. Хаитова. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. - 624 с.

32. Хаитов Р.М. Распространённость симптомов бронхиальной астмы, аллергического ринита и аллергодерматозов по критериям ISAAC/ Р.М. Хаитов, Л.В. Лусс, Т.У. Аринова, И.В. Лысикова, Н.И. Ильина// Аллергия, астма и клиническая иммунология. - 1998. - №9. - С.58-59.

33. Хромова С.С. Микрофлора кишечника и механизмы иммунорегуляции./ С.С.Хромова, А.Н.Шкопоров, Б.А.Ефимов и др. // Материалы XII Конгресса детских гастроэнтерологов России - 2005.

34. Черникова Е. А., Дрынов Г. И. Гельминтозы в практике врача-аллерголога. 2016; 1: С. 27–32.

35. Al Soub H, Al-Khal ALM, Alsoub D, Awouda W. Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in the Treatment of HIV-Infected Patients: Experience with the First 100 Patients from Qatar. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2020 Aug 12; 2020: 1597839. DOI: 10.1155/2020/1597839.

36. Amland, R. C., Hahn-Cover, K. E. (2014). Clinical Decision Support for Early Recognition of Sepsis. *American Journal of Medical Quality*, 31(2), 103-110. doi:10.1177/1062860614557636

37. Arasi, S., Castelli, S., Di Fraia, M., Villalta, D., Tripodi, S., Perna, S., Dramburg, S., Brighetti, M. A., Conte, M., Martelli, P., Sfika, I., Travaglini, A., Verardo, P. L., Villella, V., & Matricardi, P. M. (2021). @IT2020: An innovative algorithm for allergen immunotherapy prescription in seasonal allergic rhinitis. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 51(6), 821–828. <https://doi.org/10.1111/cea.13867>

38. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, Mitchell EA, Pearce N, Sibbald B, Stewart AW, Strachan D, Weiland SK, Williams HC. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8: 483-91.

39. Barreiro P, Martín-Carbonero L, García-Samaniego J. Hepatitis B en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [Hepatitis B in patients with HIV infection]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008 May; 26 Suppl 7: 71-79. Spanish. DOI: 10.1016/s0213-005x(08)76522-4.

40. Beeler, P., Bates, D., Hug, B. (2014). Clinical decision support systems. *Swiss Medical Weekly.* doi:10.4414/smw.2014.14073

41. Birnie AJ, Bath-Hextall FJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3): Cd003871.
42. Blaiss MS. Socioeconomics of atopic dermatitis-can we afford new treatments? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019 Apr;122(4):355-357. doi: 10.1016/j.anai.2018.07.021. Epub 2018 Jul 21. PMID: 30036582.
43. Blum S, Alvarez S, Haller D, Perez P, Schiffrin EJ. Intestinal microflora and the interaction with immunocompetent cells. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 1999;76(1-4):199-205.
44. Borchers, N. S., Santos-Valente, E., Toncheva, A. A., Wehkamp, J., Franke, A., Gaertner, V. D., Nordkild, P., Genuneit, J., Jensen, B., & Kabesch, M. (2021). Human β -Defensin 2 Mutations Are Associated With Asthma and Atopy in Children and Its Application Prevents Atopic Asthma in a Mouse Model. *Frontiers in immunology*, 12, 636061. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.636061>
45. Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borrás C, Casterá E. Adverse cutaneous reactions associated with the newest antiretroviral drugs in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Nov; 62 (5): 879-888. DOI: 10.1093/jac/dkn292.
46. Brown M, Mawa PA, Kaleebu P, Elliott AM. Helminths and HIV infection: epidemiological observations on immunological hypotheses. *Parasite Immunol.* 2006 Nov; 28 (11): 613-623. DOI: 10.1111/j.1365-3024.2006.00904.x.
47. Corbett AH, Lim ML, Kashuba AD. Kaletra (lopinavir/ritonavir). *Ann Pharmacother.* 2002 Jul-Aug; 36 (7-8): 1193-03. DOI: 10.1345/aph.1A363.
48. Craig TJ, Peralta F, Boggavarapu J. Desensitization for fluconazole hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1996 Oct; 98 (4): 845-846. DOI: 10.1016/s0091-6749(96)70136-7.
49. Cullen, R. J. (2002). In search of evidence: Family practitioners' use of the Internet for clinical information. *Journal of the Medical Library Association*, 90(4), 370-379.

50. Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, Zirwas M. The role of *Malassezia* in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 125–136.
51. DaVeiga SP. Epidemiology of atopic dermatitis: a review. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(3):227-234. doi:10.2500/aap.2012.33.3569
52. Davis CM, Shearer WT. Diagnosis and management of HIV drug hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Apr; 121 (4): 826-832.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.10.021.
53. Duarte R, Lönnroth K, Carvalho C, Lima F, Carvalho ACC, Muñoz-Torrico M, Centis R. Tuberculosis, social determinants and co-morbidities (including HIV). *Pulmonology.* 2018 Mar-Apr; 24 (2): 115-119. DOI: 10.1016/j.rppnen.2017.11.003.
54. Dubois EA, Cohen AF. Maraviroc and raltegravir. *Br J Clin Pharmacol.* 2009 Nov; 68 (5): 651-652. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03503.x.
55. Duncan AD, Goff LM, Peters BS. Type 2 diabetes prevalence and its risk factors in HIV: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2018 Mar 12; 13(3): e0194199. DOI: 10.1371/journal.pone.0194199.
56. Ely, J. W., Osheroff, J. A., Chambliss, M. L., Ebell, M. H., Rosenbaum, M. E. (2005). Answering Physicians Clinical Questions: Obstacles and Potential Solutions. *Journal of the American Medical Informatics Association*,12(2), 217-224. doi:10.1197/jamia.m1608
57. Evans, E. L., Whicher, D. (2018). What Should Oversight of Clinical Decision Support Systems Look Like? *AMA Journal of Ethics*,20(9). doi:10.1001/amajethics.2018.857
58. Francisco, D., Wang, Y., Conway, M., Hurbon, A. N., Dy, A., Addison, K. J., Chu, H. W., Voelker, D. R., Ledford, J. G., & Kraft, M. (2020). Surfactant Protein-A Protects against IL-13-Induced Inflammation in Asthma. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 204(10), 2829–2839. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1901227>
59. Garcia, D. L., Bracci, P. M., Guevarra, D. M., & Sieffert, N. (2014). International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER) tools for the

biobanking community. *Biopreservation and biobanking*, 12(6), 435–436. <https://doi.org/10.1089/bio.2014.1264>

60. Garg Y, Gore R, Jain S, Kumar A. A rare case of isoniazid-induced erythroderma. *Indian J Pharmacol*. 2015 Nov-Dec; 47 (6): 682–684. DOI: 10.4103/0253-7613.169575.

61. Gaudet-Blavignac, C., Foufi, V., Bjelogrić, M., & Lovis, C. (2021). Use of the Systematized Nomenclature of Medicine Clinical Terms (SNOMED CT) for Processing Free Text in Health Care: Systematic Scoping Review. *Journal of medical Internet research*, 23(1), e24594. <https://doi.org/10.2196/24594>

62. Gell, P.G.H. and Coombs, R.R.A. (1963) The classification of allergic reactions underlying disease. In *Clinical Aspects of Immunology* (Coombs, R.R.A. and Gell, P.G.H., eds) Blackwell Science

63. Getahun Z, Azage M, Abuhay T, Abebe F. Comorbidity of HIV, hypertension, and diabetes and associated factors among people receiving antiretroviral therapy in Bahir Dar city, Ethiopia. *J Comorb*. 2020 Mar 15; 10: 2235042X19899319. DOI: 10.1177/2235042X19899319.

64. Grant AD, Mngadi KT, van Halsema CL, Luttig MM, Fielding KL, Churchyard GJ. Adverse events with isoniazid preventive therapy: experience from a large trial. *AIDS*. 2010 Nov; 24 Suppl 5: 529-536. DOI: 10.1097/01.aids.0000391019.10661.66.

65. Grice EA, Kong HH, Conlan S et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* 2009; 324: 1190– 1192

66. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A, Nadler J, Clotet B, Karlsson A, Wohlfeiler M, Montana JB, McHale M, Sullivan J, Ridgway C, Felstead S, Dunne MW, van der Ryst E, Mayer H; MOTIVATE Study Teams. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008 Oct 2; 359 (14): 1429-41. DOI: 10.1056/NEJMoa0803152.

67. Gupta R, Holdford D, Bilaver L, Dyer A, Holl JL, Meltzer D. The Economic Impact of Childhood Food Allergy in the United States. *JAMA Pediatr*. 2013;167(11):1026–1031. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.2376

68. Hershey G.K.K., Friedrich M.F., Esswein L.A., Thomas, M. L., Chatila, T. A. The association of atopy with a gain of function mutation in the α -subunit of the interleukin 4 receptor. *New Eng. J. Med.* 1997; Vol. 337: 1720-25.
69. Higaki S, Morohashi M, Yamagishi T, Hasegawa Y. Comparative study of staphylococci from the skin of atopic dermatitis patients and from healthy subjects. *Int J Dermatol* 1999; 38: 265–269.
70. Hirsch, J. A., Nicola, G., McGinty, G., Liu, R. W., Barr, R. M., Chittle, M. D., & Manchikanti, L. (2016). ICD-10: History and Context. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 37(4), 596–599. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4696>
71. Hulse KE, Stevens WW, Tan BK, Schleimer RP. Pathogenesis of nasal polyposis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(2):328-346. doi:10.1111/cea.12472
72. Human Microbiome Project C. Structure. function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486: 207–214.
73. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/classifications/classification-of-diseases> (дата обращения: 5.01.2022)
74. Kupin WL. Viral-Associated GN: Hepatitis C and HIV. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Aug 7; 12 (8): 1337-42. DOI: 10.2215/CJN.04320416.
75. Lee FJ, Carr A. Tolerability of HIV integrase inhibitors. *Curr Opin HIV AIDS*. 2012 Sep; 7 (5): 422-428. DOI: 10.1097/COH.0b013e328356682a.
76. Lim HW, Collins SAB, Resneck JS Jr, Bologna JL, Hodge JA, Rohrer TA, Van Beek MJ, Margolis DJ, Sober AJ, Weinstock MA, Nerenz DR, Smith Begolka W, Moyano JV. The burden of skin disease in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2017 May;76(5):958-972.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.043. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28259441.
77. Littera R, Carcassi C, Masala A, Piano P, Serra P, Ortu F, Corso N, Casula B, La Nasa G, Contu L, Manconi PE. HLA-dependent hypersensitivity to nevirapine in Sardinian HIV patients. *AIDS*. 2006 Aug 1; 20 (12):1621-26. DOI: 10.1097/01.aids.0000238408.82947.09.

78. Lippi G. et al. Pre-analytical quality improvement: from dream to reality. *Clin Chem Lab Med*. 2011 Jul; 49(7):1113-26.
79. Mahdavinia M. The nasal microbiome: opening new clinical research avenues for allergic disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(8):645-647. doi:10.1080/1744666X.2018.1500177
80. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K, Norris D, Lefebvre E, de Béthune MP, Tomaka F, De Pauw M, Vangeneugden T, Spinosa-Guzman S; TITAN study group. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet*. 2007 Jul 7; 370 (9581): 49-58. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61049-6.
81. McLaren PJ, Fellay J. HIV-1 and human genetic variation. *Nat Rev Genet*. 2021 Jun 24: 1–13. doi: 10.1038/s41576-021-00378-0.
82. Means AR, Burns P, Sinclair D, Walson JL. Antihelminthics in helminth-endemic areas: effects on HIV disease progression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 14; 4 (4): CD006419. DOI: 10.1002/14651858.CD006419.pub4.
83. Menezes, J. J., Gusmão, C. (2015). Development of a Mobile System Decision-support for Medical Diagnosis of Asthma in Primary Healthcare – InteliMED. *Studies in Health Technology and Informatics*, 216, 959-959. doi:10.3233/978-1-61499-564-7-959
84. Merino-Martinez, R., Norlin, L., van Enckevort, D., Anton, G., Schuffenhauer, S., Silander, K., Mook, L., Holub, P., Bild, R., Swertz, M., & Litton, J. E. (2016). Toward Global Biobank Integration by Implementation of the Minimum Information About Biobank Data Sharing (MIABIS 2.0 Core). *Biopreservation and biobanking*, 14(4), 298–306. <https://doi.org/10.1089/bio.2015.0070>
85. Mitsuyasu H., Yanagihara Y., Mao X.Q., Gao, P. S., Arinobu, Y., Ihara, K., Takabayashi, A., Hara, T., Enomoto, T., Sasaki, S., Kawai, M., Hamasaki, N., Shirakawa, T., Hopkin, J. M., Izuhara, K.. Dominant effect of Ile50Val variant of the human IL-4 receptor α -chain in IgE synthesis. *J. Immunol*. 1999; Vol. 162: 1227–31.

86. Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JS. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ*. 2004 Jan 20; 170 (2): 229-238.
87. Moore, H. M., Kelly, A. B., Jewell, S. D., McShane, L. M., Clark, D. P., Greenspan, R., Hayes, D. F., Hainaut, P., Kim, P., Mansfield, E., Potapova, O., Riegman, P., Rubinstein, Y., Seijo, E., Somiari, S., Watson, P., Weier, H. U., Zhu, C., & Vaught, J. (2011). Biospecimen reporting for improved study quality (BRISQ). *Journal of proteome research*, 10(8), 3429–3438. <https://doi.org/10.1021/pr200021n>
88. Otto, A. K., Dyer, A. A., Warren, C. M., Walkner, M., Smith, B. M., Gupta, R. S. (2016). The Development of a Clinical Decision Support System for the Management of Pediatric Food Allergy. *Clinical Pediatrics*, 56(6), 571-578. doi:10.1177/0009922816669097
89. Otto M. *Staphylococcus epidermidis*—the ‘accidental’ pathogen. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7: 555–567.
90. Peter J, Choshi P, Lehloenya RJ. Drug hypersensitivity in HIV infection. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019 Aug; 19 (4): 272-282. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000545.
91. Powers CE, McShane DB, Gilligan PH, Burkhart CN, Morrell DS. Microbiome and pediatric atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2015;42(12):1137-1142. doi:10.1111/1346-8138.13072
92. Rockstroh JK, Spengler U. HIV and hepatitis C virus co-infection. *Lancet Infect Dis*. 2004 Jul; 4 (7): 437-444. DOI: 10.1016/S1473-3099(04)01059-X.
93. Shahar E, Moar C, Pollack S. Successful desensitization of enfuvirtide-induced skin hyper-sensitivity reaction. *AIDS*. 2005 Mar 4; 19 (4): 451-452. DOI: 10.1097/01.aids.0000161779.23191.e5.
94. Simões AS, Maia MR, Gregório J, Couto I, Asfeldt AM, Simonsen GS, Póvoa P, Viveiros M, Lapão LV. Participatory implementation of an antibiotic stewardship programme supported by an innovative surveillance and clinical decision-support system. *J Hosp Infect*. 2018 Nov;100(3):257-264. doi: 10.1016/j.jhin.2018.07.034.
95. Smith, R. (1996). What clinical information do doctors need? *Bmj*, 313(7064), 1062-1068. doi:10.1136/bmj.313.7064.1062

96. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, Powderly WG, Pokrovskiy V, Delfraissy JF, Jemsek J, Rivero A, Rozenbaum W, Schrader S, Sension M, Vibhagool A, Thiry A, Giordano M. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Aug 15; 36 (5): 1011-9. DOI: 10.1097/00126334-200408150-00003.

97. Temesgen Z, Beri G. HIV and drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004 Aug; 24 (3): 521-31, viii. DOI: 10.1016/j.iac.2004.03.006.

98. Tesse R, Pandey RC, Kabesch M. Genetic variations in toll-like receptor pathway genes influence asthma and atopy. *Allergy*. 2011;66(3):307-316. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02489.x

99. Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB, et al. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(4):981-983. doi:10.1016/j.jaci.2004.07.013

100. Verma R, Vasudevan B, Shankar S, Pragasam V, Suwal B, Venugopal R. First reported case of tenofovir-induced photoallergic reaction. *Indian J Pharmacol*. 2012 Sep-Oct; 44 (5): 651-653. DOI: 10.4103/0253-7613.100407.

101. Vitezica ZG, Milpied B, Lonjou C, Borot N, Ledger TN, Lefebvre A, Hovnanian A. HLA-DRB1*01 associated with cutaneous hypersensitivity induced by nevirapine and efavirenz. *AIDS*. 2008 Feb 19; 22 (4): 540-541. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3282f37812.

102. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, Hocqueloux L, Maggiolo F, Sandkovsky U, Granier C, Pappa K, Wynne B, Min S, Nichols G; SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013 Nov 7; 369 (19): 1807-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1215541.

103. Walson J, Singa B, Sangaré L, Naulikha J, Piper B, Richardson B, Otieno PA, Mbogo LW, Berkley JA, John-Stewart G. Empiric deworming to delay HIV disease progression in adults with HIV who are ineligible for initiation of antiretroviral treat-

ment (the HEAT study): a multi-site, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2012 Dec; 12 (12): 925–32. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70207-4.

104. Warner J, O, Kaliner M, A, Crisci C, D, Del Giacco S, Frew A, J, Liu G, H, Maspero J, Moon H, -B, Nakagawa T, Potter P, C, Rosenwasser L, J, Singh A, B, Valovirta E, van Cauwenberge P: Allergy Practice Worldwide: A Report by the World Allergy Organization Specialty and Training Council. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;139:166-174. doi: 10.1159/000090502

105. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1994;131:383-396

106. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. Validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. U.K. Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis Working Party. *Br J Dermatol.* 1996;135:12-17.

107. Wolday D, Mayaan S, Mariam ZG, Berhe N, Seboxa T, Britton S, Galai N, Landay A, Bentwich Z. Treatment of intestinal worms is associated with decreased HIV plasma viral load. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002 Sep 1; 31 (1): 56-62. DOI: 10.1097/00126334-200209010-00008.

108. World Health Organization. White Book on Allergy 2011-2012 Executive Summary. By Prof. Ruby Pawankar, MD, PhD, Prof. Giorgio Walker Canonica, MD, Prof. Stephen T. Holgate, BSc, MD, DSc, FMed Sci and Prof. Richard F. Lockey, MD.

109. Wright A, Sittig DF, Ash JS, Feblowitz J, Meltzer S, McMullen C, Guappone K, Carpenter J, Richardson J, Simonaitis L, Evans RS, Nichol WP, Middleton B. Development and evaluation of a comprehensive clinical decision support taxonomy: comparison of front-end tools in commercial and internally developed electronic health record systems. *J Am Med Inform Assoc.* 2011 May 1;18(3):232-42. doi: 10.1136/amiajnl-2011-000113.

110. Yuniastuti E, Widhani A, Karjadi TH. Drug hypersensitivity in human immunodeficiency virus-infected patient: challenging diagnosis and management. *Asia Pac Allergy.* 2014 Jan; 4 (1): 54-67. DOI: 10.5415/apallergy.2014.4.1.54.

Список иллюстративного материала

- Таблица 1. Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией в России и Новгородской области. С. 21
- Таблица 2. Реакции гиперчувствительности на некоторые препараты АРВТ. С. 24
- Таблица 3. Обзор основных типов и функций СППКР по Wright et al. (2010). С. 38
- Таблица 4. Иммунопатологические синдромы у населения Великого Новгорода за период 1999-2001 гг. С. 43
- Таблица 5. Иммунопатологические синдромы у населения Великого Новгорода за период 2014-2019 гг. по данным ГОБУЗ «Новгородская областная клиническая больница». С. 43
- Таблица 6. Распределение испытуемых в зависимости от уровня вирусной нагрузки (ВН) и наличия лекарственной аллергии. С. 47
- Таблица 7. Показатели иммунного статуса в исследуемых группах с учетом наличия симптомов лекарственной аллергии. С. 48
- Таблица 8. Показатели иммунного статуса в исследуемых группах с учетом наличия симптомов лекарственной аллергии и уровня вирусной нагрузки. С. 48
- Таблица 9. Схема построения диагностической матрицы, используемой в разработанной базе данных. С. 55
- Таблица 10. Используемые коэффициенты типов симптомов. С. 77
- Рисунок 1. Схематичное изображение диагностики аллергических заболеваний с использованием диагностической матрицы и СППР. С.58
- Рисунок 2. Диаграмма использования программы. С.63
- Рисунок 3. Диаграмма классов. С.64
- Рисунок 4. Окно ввода данных о пациенте. С.71
- Рисунок 5. Первая вкладка основного окна программы. С. 72
- Рисунок 6. Вторая вкладка основного окна программы. С. 73
- Рисунок 7. Инструмент для составления диагностической матрицы и базы данных. С. 75

Список условных сокращений

- АПК – антигенпрезентирующая клетка
- АРВТ – антиретровирусная терапия
- ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ИИ – ингибиторы интегразы
- ИЛ-4 – интерлейкин-4
- ИЛ-10 – интерлейкин-10
- ИП – ингибиторы протеазы
- ИС – ингибиторы синтеза
- ИСППР – интеллектуальная система поддержки принятия решений
- МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра
- МКБ-11 – международная классификация болезней 11-го пересмотра
- НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
- ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
- СППР – система поддержки принятия решений
- СППКР – система поддержки принятия клинических решений
- ARIA – Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
- BRISQ – Biospecimen reporting for improved study quality
- EAACI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology
- CCR5 – C-C рецептор хемокина 5
- IgE – иммуноглобулин класса E
- ISBER – International Society for Biological and Environmental Repositories
- IT – Information Technology

MIABIS – Minimum Information about Biobank Data Sharing

SCORAD – Scoring atopic dermatitis

sIgE – специфический иммуноглобулин класса E

SNOMED CT – Systematized Nomenclature of Medicine Clinical Terms (систематизирующая машинно-обрабатываемая медицинская номенклатура)

SPREC – Standard PREanalytical Code

Th1 – Т-хелперы 1-го типа

Th2 – Т-хелперы 2-го типа

WAO – World Allergy Organization

Приложение 1. Анкета участника аллергологического исследования

Анкета участника исследования		
Фамилия _____	Имя _____	Отчество _____
Пол	<input type="checkbox"/> м <input type="checkbox"/> жен	Возраст _____
Этническая принадлежность	Место рождения	
Этническая принадлежность матери	Место рождения матери	
Этническая принадлежность отца	Место рождения отца	

Блок атопического дерматита

- | | |
|---|---|
| <p>1. Были ли у вас зудящие высыпания на коже, не проходящие более 6 месяцев?</p> <p><input type="checkbox"/> да
<input type="checkbox"/> нет
<input type="checkbox"/> не знаю</p> <p>3. Где вы наблюдали высыпания на коже:</p> <p><input type="checkbox"/> локтевые сгибы
<input type="checkbox"/> под коленями
<input type="checkbox"/> в области лодыжек
<input type="checkbox"/> в области ягодиц
<input type="checkbox"/> вокруг шеи, ушей или глаз</p> <p>5. Просыпались ли вы ночью от зуда кожи?</p> <p><input type="checkbox"/> ни разу за последние 12 месяцев
<input type="checkbox"/> менее 1 раза в неделю
<input type="checkbox"/> один или более раз в неделю</p> <p>7. Испытывали ли вы проблемы с сухостью кожи за последние 12 месяцев?</p> <p><input type="checkbox"/> да
<input type="checkbox"/> нет</p> <p>9. С какого возраста у вас дерматит?</p> <p>_____</p> | <p>2. Были ли у вас зудящие высыпания на коже, не проходящие более 12 месяцев?</p> <p><input type="checkbox"/> да
<input type="checkbox"/> нет
<input type="checkbox"/> не знаю</p> <p>4. Исчезали ли эти высыпания полностью за последние 12 месяцев?</p> <p><input type="checkbox"/> да
<input type="checkbox"/> нет</p> <p>6. У вас имеется диагноз атопического дерматита?</p> <p><input type="checkbox"/> да
<input type="checkbox"/> нет</p> <p>8. В каком возрасте впервые появились элементы сыпи?</p> <p>_____</p> <p>10. Что провоцирует данные симптомы?</p> <p><input type="checkbox"/> пища
<input type="checkbox"/> бытовая химия
<input type="checkbox"/> средства по уходу за кожей
<input type="checkbox"/> другое</p> |
|---|---|

Блок аллергического ринита

1. Испытывали ли вы следующие симптомы (КРОМЕ случаев простуды)?

- | | |
|---|--------------------|
| <input type="checkbox"/> чихание | \ как часто? _____ |
| <input type="checkbox"/> заложенность носа | \ как часто? _____ |
| <input type="checkbox"/> водянистые выделения из носа | \ как часто? _____ |
| <input type="checkbox"/> зуд в области носа | \ как часто? _____ |

2. Возникали ли данные симптомы за последние 12 месяцев (КРОМЕ случаев простуды)?

3. Сопровождались ли данные симптомы слезотечение и/или зудом глаз?

- да
 нет

4. В какие месяцы наблюдались вышеописанные симптомы?

январь	февраль	март	апрель	май	июнь	июль	август	сентябрь	октябрь

5. На сколько сильно указанные симптомы влияли на вашу повседневную активность?

- | | |
|------------------------------------|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> не влияли | <input type="checkbox"/> средне |
| <input type="checkbox"/> немного | <input type="checkbox"/> сильно |

6. Имеется ли у вас диагноз «сенная лихорадка» или «поллиноз»?

- да
 нет

7. С какого возраста у вас ринит?

8. Что провоцирует данные симптомы?

- пища
 бытовая химия
 средства по уходу за кожей
 другое

Блок бронхиальной астмы

1. Были ли у вас хрипы или свист в груди?

- да
 нет

2. Наблюдались ли данные симптомы в последние 12 месяцев?

- да
 нет

3. Как часто возникали хрипы в груди за последние 12 месяцев?

- | | |
|---------------------------------------|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> не возникали | <input type="checkbox"/> 4-12 раза |
| <input type="checkbox"/> 1-3 раза | <input type="checkbox"/> более 12 раз |

4. Как часто хрипы нарушали ваш сон за последние 12 месяцев?

- никогда не просыпался от хрипов
 менее одного раза в неделю
 один или более раз неделю

5. За последние 12 месяцев, хрипы были достаточно сильными, чтобы ограничить вашу речь до 1-2 слов между вдохами?

- да
 нет

6. У вас когда-нибудь была астма?

- да
 нет

7. Ощущали ли вы хрипы в груди во время или после физической нагрузки (за последние 12 месяцев)?

- да
 нет

8. Был ли у вас сухой кашель за последние 12 месяцев (кроме случаев простуды или инфекции)?

- да

нет

9. С какого возраста у вас астма?

10. Что провоцирует данные симптомы?

- пища
 бытовая химия
 средства по уходу за кожей
 другое

Блок общих вопросов

1. Имеются у ваших родственников аллергические заболевания?

- да
 нет

3. Какие лекарственные препараты от аллергии (или астмы) принимаете?

2. Принимаете ли вы лекарственные препараты от аллергии (астмы)?

- да
 нет

11. Какими еще заболеваниями вы страдаете?

4. Применяли ли вы антибактериальные препараты за последние 12 месяцев?

- да *Как часто? _____ *Какие?

 нет

7. Применяли ли вы противовирусные препараты за последние 12 месяцев?

- да *Как часто? _____ *Какие?

 нет

10. Испытывали ли вы проблемы психического\неврологического характера?

- да
 нет

Контактная информация

Электронная почта:

Контактный телефон:

Приложение 2. Информированное добровольное согласие пациента

Информированное добровольное согласие

Настоящее добровольное согласие составлено в соответствии со статьей 20 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 №323-ФЗ, федерального закона "О персональных данных" от 27.07.2006 N 152-ФЗ.

Я, _____ "___" _____ г. рождения,
(Ф.И.О. пациента)

проживающий(-ая) по адресу: _____,
(фактический адрес проживания пациента)

даю согласие на исследование и хранение моих образцов (мазок со слизистой оболочки полости носа и ротоглотки, периферическая кровь) и их производных в Биобанке Центра геномного инжиниринга (ФГБОУ ВО НовГУ) (далее – ЦГИ) с возможностью передачи образцов третьим лицам в рамках научно-исследовательских проектов.

Медицинским работником _____
(должность, Ф.И.О.)

в доступной для меня форме разъяснены цели, методы, задачи исследования.

Мне разъяснено, что я имею право в любой момент отказаться от исследования и хранения образцов биологического материала, а также хранения моих персональных данных, и мой отказ не понесет никаких негативных последствий для меня.

Я предоставляю ЦГИ право на обработку моих персональных данных, использование результатов исследований в научно-практических целях, публикацию данных исследований в научных журналах с соблюдением принципов конфиденциальности. Я предупрежден, что с целью защиты персональных данных все исследования и хранение образцов биологического материала в Биобанке будут проводиться в зашифрованном виде.

Мне была предоставлена возможность задать любые вопросы о проводимых исследованиях и хранении образцов. Ответы на поставленные вопросы мною получены в понятной для меня форме. На данный момент у меня нет вопросов по исследованию и хранению моих образцов биологического материала.

Я выражаю согласие получать дополнительную информацию, касающуюся моего здоровья по результатам проведенного исследования, и добровольно соглашаюсь предоставлять медицинскому работнику дополнительные медицинские данные в случае необходимости по контактному телефону/электронной почте.

Я полностью понимаю суть изложенного выше текста, не имею претензий к медицинскому работнику относительно доступности и объема предоставленной мне информации, и я добровольно соглашаюсь на исследование и хранение моего биологического материала в Биобанке ЦГИ и возможность передачи образцов третьим лицам в рамках научно-практического сотрудничества.

Настоящее информированное согласие подписано в трех экземплярах.

Пациент: _____ / _____
(подпись) (Ф.И.О., разборчиво)

Контактный телефон пациента: _____

Дата подписания согласия пациентом: «_____» _____ 20____ г.

Медицинский работник: _____ / _____
(подпись) (Ф.И.О., разборчиво)

Контактный телефон медицинского работника: _____