На правах рукописи

ВИШНЕВА ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ

14.01.08 Педиатрия
14.03.09 Клиническая иммунология, аллергология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва - 2018

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант: академик РАН, профессор, доктор медицинских наук
Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Федорова Ольга Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Файзуллина Резеда Мансафовна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая Научно-консультативным отделением федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства
Лусс Людмила Васильевна

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__ » _____2019г. в ___часов
на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1.
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1 и на сайте http://www.nczd.ru/
Автореферат разослан «__» _____2018г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор РАН **Винярская Ирина Валериевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В последние несколько декад рост распространенности аллергических болезней зафиксирован повсеместно. Бронхиальная астма (БА) остается одним из самых распространенных неинфекционных заболеваний во всем мире (Akdis C.A., Agache I. et al., 2014; World Health Organization, 2018). К 2025 г. по прогнозу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), до 400 млн. человек в мире, будут страдать от астмы (Pawankar R., 2014).

В международных исследованиях распространенности симптомов астмы и аллергии в детском возрасте также подтвержден повсеместный рост мировой заболеваемости БА: у детей в возрасте 6-7 лет до 11,1%-11,6%, подростков 13-14 лет –13,2% - 13,7% (Pearce N., Ait-Khaled N. et al., 2007; Sole D., Camelo-Nunes I. et al., 2014). В 2014 г. общий уровень заболеваемости БА в РФ в возрастных группах 0 - 14 лет и 15 – 17 лет составил 1042,5 и 2008,4 на 100 тыс. детского населения, соответственно (Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2015). Обращает на себя внимание, что распространенность и заболеваемость БА среди детей подросткового возраста выше по сравнению с другими возрастными группами. При этом, истинная распространенность в несколько раз выше данных официальной статистики (Намазова-Баранова Л. С. и соавт., 2011).

Основная цель терапии любого аллергического заболевания – достижение контроля над симптомами болезни и максимальное снижение риска обострений и возможного неблагоприятного исхода в будущем (Akdis C.A., Agache I. et al., 2014; Баранов А.А., Хаитов Р.М., 2018). Стратегии ведения пациента четко определены клиническими рекомендациями, основанными на достаточной доказательной базе, согласующимися с международными документами и руководствами, в которых диагностические критерии и выбор тактики лечения – обоснованы, указанные методики – стандартизованы; представлены эффективные зарегистрированные лекарственные средства различных фармакологических групп (Министерство здравоохранения РФ, 2018). Но, несмотря на наличие согласительных документов, руководств и эффективных препаратов для лечения БА, у многих пациентов не удается достичь хорошего контроля (Pijnenburg M.W. et al., 2015; World Health Organization, 2017). Выявлено, что наличие клинических рекомендаций не является гарантией их соблюдения медицинским персоналом и улучшения контроля над болезнью (Hammer S.C., Sonneveld L.J.H. et al., 2017), а предписанные назначения не всегда соблюдаются пациентами и их родителями в полном объеме (Klok T., Kaptein A.A. et al., 2015; Sleath B. et al., 2018).

Причинами персистирования симптомов астмы могут являться как отсутствие приверженности назначенной терапии и продолжающееся воздействие факторов риска вследствие низкого уровня взаимодействия между врачом и пациентом (Rotenberg KJ, Petrocchi S., 2018; Klock T. et al., 2015;), так и неконтролируемая сопутствующая, в том числе аллергическая, патология, ухудшающая течение основного заболевания и определяющая мультиморбидность фенотипа пациента (Bousquet J., Devillier P. et al., 2018).

На повышение качества оказания и доступности медицинской помощи детской категории пациентов, улучшение диагностических предиктивных подходов и персонифицированных стратегий ведения пациента, партисипативность и повышение

приверженности назначенному лечению направлена стратегия информатизации здравоохранения. Разрабатываются и внедряются пациентские регистры при некоторых нозологиях, системы удаленного наблюдения, ранней диагностики как болезни, так и ее обострения. Ключевым направлением информатизации здравоохранения является развитие Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ), внедрение телемедицинских технологий (Министерство здравоохранения РФ, 2017). Однако, до настоящего времени для детей с аллергическими заболеваниями информационные технологии широкого использования в клинической практике еще не получили.

Таким образом, отсутствие достижения контроля над болезнью обусловлено не реализованным в клинической практике пациенториентированным подходом оказания медицинской помощи детям и недостаточной интеграцией возможностей информационных технологий в современное здравоохранение.

Степень разработанности темы

При изучении зарубежной научной литературы, посвященной проблеме достижения контроля над аллергической патологией и вопросам использования в ежедневной клинической практике современных информационных технологий и удаленного мониторинга, определено, что значительные меры, направленные на улучшение показателей качества оказания медицинской помощи детям, реализуются как за счет разработки и внедрения ключевых регулирующих документов (стандартов и протоколов (клинических рекомендаций) оказания медицинской помощи пациентам детской возрастной категории), так и благодаря созданным условиям активного внедрения информационных технологий в здравоохранение (National Institute for Health and Care Excellence (London, UK; NICE Guidelines 2013; 2017); Badowski, M. E. et al., 2018; Fong B. et al., 2010; 2018). За последнюю декаду в области информатизации здравоохранения и телемедицины были достигнуты значительные успехи: разрабатываются эффективные сети сбора жизненных показателей пациентов, отправляющие все результаты по беспроводным каналам данных; изучаются, разрабатываются и внедряются аппаратно-программные комплексы удалённого мониторинга пациентов, а также методы автоматического прогнозирования состояния пациента и обнаружения критических ситуаций (Fong B. et al., 2010; Mammen, J. R. et al., 2018). Марковские модели применяют для определения характера и прогнозирования хода течения болезни. Статистические методы применяются для прогнозирования динамики клинических параметров пациента (Son J. et al., 2017). Для формирования плана лечения в мировой практике разрабатываются системы, основанные на правилах. Кроме того, есть сведения об успешном применении методов логического вывода для диагностики пациента в системах интеллектуальной обработки медицинских данных и системах, работающих в смежных с медициной областях (Lehmann H.P. et al., 2018). Однако, в полной мере, это еще не нашло отражения в отечественной системе здравоохранения.

Цель исследования

На основании оценки существующих подходов к оказанию медицинской помощи детям с аллергическими болезнями и анализа возможностей новых информационных технологий разработать и внедрить инновационные методы ведения пациентов для

максимально быстрого достижения и поддержания оптимального уровня контроля над болезнью.

Задачи исследования

1. Проанализировать имеющиеся подходы к ведению пациентов детского возраста с аллергическими болезнями и разработать метод оценки качества медицинской помощи.
2. Разработать и научно обосновать оптимальный алгоритм для диагностики пыльцевой сенсибилизации у детей.
3. Создать персонифицированный алгоритм комплексной терапии с применением генно-инженерного биологического препарата для детей с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой неконтролируемого течения.
4. Провести анализ и оценить возможности внедрения современных информационных технологий в систему оказания медицинской помощи пациентам детского возраста с аллергией.
5. Разработать систему интеллектуальной обработки клинических данных на примере пациентов с аллергией, позволяющую автоматизировать диагностический процесс.
6. Разработать комплексную информационную систему индивидуальных программ снижения риска развития обострения аллергического заболевания на основе технологий удалённого медицинского мониторинга и анализа состояния здоровья пациентов детского возраста.
7. Разработать, внедрить и проанализировать эффективность инновационной системы взаимодействия специалиста и пациента в оказание медицинской помощи детям с аллергическими болезнями.
8. Проанализировать роль детского регистра пациентов с бронхиальной астмой тяжелого неконтролируемого течения в оценке эффективности медицинских технологий и возможностей длительного мониторинга в системе здравоохранения.

Научная новизна

Впервые в отечественной педиатрической практике реализован комплексный подход к проблеме оценки качества оказания медицинской помощи детям - разработан метод, который включает оценку объективных и субъективных критериев, характеризующих качество оказания медицинской помощи и оценку их в баллах. Данная методика отличается тем, что комплексно и поэтапно позволяет определить уровень качества оказания медицинской помощи детям, выявить ее дефекты, предупредить развитие возможных осложнений и проанализировать причины их возникновения.

Впервые научно обоснован экономически оптимизированный подход к использованию ограниченного набора аллерготестов в лабораторной диагностике сенсибилизации у детей, что позволяет уменьшить объем исследования и его стоимость.

Впервые разработан и внедрен персонифицированный алгоритм комплексной терапии с применением генно-инженерного биологического препарата для детей с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой неконтролируемого течения.

Впервые в отечественной педиатрической практике с использованием методов анализа медицинских данных разработана система интеллектуальной обработки клинических данных.

Впервые осуществлено построение модели информационной системы индивидуальных программ управления рисками в детской аллергологии.

Впервые разработана и внедрена в условия реальной практики схема интеграции интернет-технологий в процесс наблюдения, лечения и реабилитации детей с аллергическими болезнями.

Впервые с использованием валидизированных методик оценки объективных параметров, проанализирована динамика качества жизни - важнейший дополнительный критерий комплексного подхода оценки качества оказания медицинской помощи детям с хронической аллергической патологией – тяжелой персистирующей бронхиальной астмой неконтролируемого течения, длительно получающих генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) в дополнение к базисной терапии.

Теоретическая и практическая значимость

В ходе исследования разработаны универсальные критерии комплексной объективной оценки качества оказания медицинской помощи в медицинской организации, базирующиеся на клинических рекомендациях и отражающие ключевые параметры, стандартные для любой нозологической формы. По данным критериям возможно провести оценку временных, процессуальных параметров, объема и эффективности проведенных мероприятий как профилактического, так и лечебного, а также реабилитационного характера, как на стационарном, так и амбулаторно-поликлиническом этапах.

Научно обоснован оптимизированный подход к диагностике сенсибилизации у детей - установлено, что изменение концентрации специфических IgE-антител к аллергенам ежи сборной свидетельствует о том, как изменяются концентрации антител к аллергенам иных злаковых трав. Разработана прогностическая таблица для упрощенной оценки степени сенсибилизации пациентов к перекрестно-реактивным пыльцевым аллергенам злаковых трав по известной концентрации антител к аллергенам ежи сборной.

Создан алгоритм ведения детей с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой, минимизирующий риск дефектов оказания медицинской помощи пациентам с данной патологией в клинической практике вследствие отсутствия регулярного пересмотра базисной терапии, несвоевременного контроля приверженности и отсутствия пересмотра стратегии лечения – не назначения ГИБП по имеющимся показаниям.

Интеграция апробированных методов анализа данных и текстов в разработанной системе интеллектуальной обработки клинических данных в практику обеспечит своевременность, качество и, в то же время, позволит осуществлять аудит и контроль оказания медицинской помощи пациентам детской возрастной категории.

Разработана модель системы удалённого мониторинга здоровья пациентов детской возрастной категории и алгоритмы прогнозирования состояния пациента - важный шаг на пути реализации предиктивного/партисипативного/персонифицированного и пациенториентированного подходов, что особенно значимо для отечественного здравоохранения, как в медицинском, так и в экономическом плане.

Разработан алгоритм оптимального взаимодействия врача и пациента с помощью системы удаленного наблюдения, в которую включены блоки анализа состояния больного, динамики качества жизни, приверженности терапии и контроля над болезнью.

Научно обоснована роль пациентского регистра в системе оценки технологий в современном здравоохранении как инструмента длительного динамического мониторинга эффективности и безопасности медицинских вмешательств.

Методология и методы исследования

В ходе выполнения данной работы был проведен анализ современных зарубежных и отечественных данных, касающихся проблем различных подходов и определения уровня качества оказания медицинской помощи детям с аллергической патологией, анализу и прогнозу внедрения возможностей современных информационных технологий в современное здравоохранение. Особое внимание уделено современным интеллектуальным методам оценки данных, методам удаленного наблюдения и преимуществам их интеграции в современное детское здравоохранение.

В соответствии с целью в исследовании при осуществлении анализа полученных данных и для проведения экспериментов и апробации разработанных моделей систем и алгоритмов использованы статистический, экспериментальный и исторический методы. Исследование проведено с применением метода извлечения информации из клинических текстов, методов интеллектуальной диагностики, метода определения относительной значимости симптомов заболевания, а также метода построения ассоциативных правил.

В работе использованы: ретроспективная оценка медицинской документации 6524 детей с аллергической патологией (формы 003/у); ретроспективный анализ результатов наблюдения 91 ребенка с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой неконтролируемого течения; результаты апробации разработанного на основании утвержденных клинических рекомендаций, порядков и стандартов медицинской помощи детям, комплексного алгоритма оценки уровня качества оказания медицинской помощи - анализ 36 историй болезни; результаты исследования 277 детей с сезонной аллергией, имеющих атопическую бронхиальную астму вне зависимости от степени тяжести и/или поллиноз; данные иммунологического обследования 260 детей с клиническими признаками респираторной аллергии сезонного характера; созданный экспериментальный «корпус» из деперсонализированных данных 1018 историй болезней детей с бронхо-легочной патологией; результаты проспективного наблюдения 78 детей с бронхиальной астмой вне зависимости от степени тяжести течения и проспективного наблюдения 40 детей с астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения, участвовавших в проекте оптимального взаимодействия врача и пациента; данные локального регистра детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой (110 пациентов).

В полном объеме проведен статистический анализ полученных на разных этапах результатов исследования в соответствии с методами современной статистики, включающий в себя расчет для качественных и количественных величин. Для количественных показателей были рассчитаны минимальные и максимальные значения, среднее значение, ошибка среднего, при оценке качественных показателей были созданы таблицы сопряженности. Проведены: корреляционный анализ, анализ однородности статистических данных с помощью критерия Фридмана, дисперсионный анализ (ANOVA), регрессионный анализ, для определения относительной важности признаков использовалась мера значимости по Джини.

Положения, выносимые на защиту

1. Анализ качества оказания медицинской помощи детям с аллергической патологией должен быть комплексным и поэтапным, включать оценку временных, процессуальных параметров, объема и эффективности проведенных мероприятий как профилактического, лечебного, так и реабилитационного характера на стационарном и амбулаторно-поликлиническом этапах, выявлять дефекты, причины их возникновения и предупреждать их развитие.

2. Диагностический этап оказания медицинской помощи детям с аллергическими болезнями - поиск причинно-значимых аллергенов и подтверждение сенсибилизации, - должен характеризоваться минимальным объемом исследований и быть экономически оптимальным.

3. Персонифицированный подход к ведению детей с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой неконтролируемого течения должен соответствовать современным клиническим рекомендациям, содержать требования регулярного пересмотра базисной терапии, своевременного контроля приверженности и пересмотра стратегии лечения.

4. Внедрение партисипативного и пациенториентированного подходов в практику оказания медицинской помощи детям с аллергическими болезнями возможно при интеграции современных интернет-технологий и удаленного мониторинга, новой модели взаимодействия врач-пациент в ежедневную клиническую практику.

Степень достоверности результатов исследования

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

Основные результаты проведенного исследования базируются на достаточной выборке пациентов, обоснованы выбранными инструментами оценки и имеющейся доказательной базой; полученными результатами экспериментов и апробации научно обоснованных моделей и алгоритмов.

В ходе проведения работы использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, в соответствии с поставленной целью и задачами исследования.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации настоящего исследования, разработанные алгоритмы и системы - используются в научной и клинической работе отделения стационарозамещающих технологий НИИ Педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России и включены в программы обучения на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова Минздрава России и кафедры педиатрии с курсом детской ревматологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на XVIII Съезде педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2017); на XIX и

XX Конгрессах педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2016 и 2018), на XI Всероссийской научно-практической конференции «Медицина и качество – 2018» (Москва, 2018); на Конгрессах Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EACCI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Барселона, 2015; Вена, 2016; Хельсинки, 2017; Мюнхен, 2018); на XVIII, XIX и XX Конгрессах Международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR – International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research; Милан, 2015; Вена, 2016; Глазго, 2017; Барселона, 2018).

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 30 работ, из них 19 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций результатов диссертационных исследований, в зарубежной литературе - 8 работ.

Личный вклад автора

Основной объем работ на всех этапах диссертации автором выполнен лично: анализ литературных источников и подготовка обзора литературы, постановка цели и формулирование задач исследования, построение программы исследования и выявление методов, позволяющих точно решить поставленные задачи, проведение клинического наблюдения и апробация разработанных систем, статистическая обработка полученных данных и их интерпретация. Доля личного участия в работах, опубликованных в соавторстве, составляет 90%; в публикациях использованы результаты собственных исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 192 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 184 источника, из них – 136 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 17 таблицами, 10 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и методы исследования

Работа выполнялась на базе федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – профессор, д.м.н. А.П.Фисенко) в специализированном подразделении – отделении стационарозамещающих технологий (зав. отделением – к.м.н. А.А. Алексеева).

Продолжительность исследования. Проведен анализ данных пациентов, которые были обследованы и получали терапию в отделении восстановительного лечения детей аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания, отделении стационарозамещающих технологий и консультативно-диагностическом центре ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с января 2008 г. по декабрь 2017 г.

Методы исследования: в работе использовались методы клинического, лабораторного, функционального обследования; применяли аналитический, статистический методы, проводили экспериментальное подтверждение разработанных алгоритмов, моделей и систем, исследовали методы интеллектуального анализа текстов.

Использовали выкопировку данных из медицинской документации (история болезни форма 003/у).

В многоэтапной работе, направленной на решение важнейшей научной проблемы, использовались следующие методы исследования.

Аналитический метод использовался на всех этапах исследования. На первом этапе - для определения клинической и медико-социальной характеристики группы пациентов была проведена выкопировка данных 6524 историй болезни (форма 003/у) и были оценены следующие параметры: статус пациента и сведения о болезни (возраст дебюта симптомов, дата первого обращения к врачу, дата установления диагноза, степень тяжести и уровень контроля, факторы, предшествующие заболеванию (если установлены), наличие инвалидности); коморбидная патология, сенсибилизация; наследственность по атопии; сведения о лекарственной терапии; данные о госпитализации (с указанием длительности пребывания и проводимой терапии); уровень контроля над болезнью (согласно утверждённым клиническим рекомендациям); сведения о мероприятиях самоконтроля, проведенном обучении, наличии плана лечения.

На иных этапах работы данный метод использовался для анализа имеющихся методик исследования и определения уровня качества оказания медицинской помощи; для анализа утвержденных клинических рекомендаций и порядков оказания медицинской помощи детям для формирования обоснованного персонифицированного алгоритма ведения детей с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой; для проведения работы по анализу доступных источников данных об использовании и возможном внедрении информационно-коммуникационных технологий в современное здравоохранение; анализа промежуточных и окончательных результатов работы и формирования обоснованных выводов.

Для анализа результатов клинической эффективности использовались результаты аллергологического обследования. Использовались следующие **лабораторно-инструментальные и клинические методы исследования.**

- *анализ легочной функции* - исследование показателей функции внешнего дыхания, также оценивалась проба с бронходилататорами (сальбутамол, ипратропия бромид + фенотерол). Исследования функции внешнего дыхания производились на аппарате «Eutest-2». Оценивались основные параметры: кривая выдоха ФЖЕЛ (поток-объем), ПСВ (пиковая скорость выдоха), МОС 25%, 50%, 75% (максимальная объемная скорость в % от ЖЕЛ), ОФВ1 (объем форсированного выдоха за 1 секунду).

- *сенсибилизация* оценивалась по результатам кожного тестирования или иммунологического определения специфических IgE антител в сыворотке крови. Исследование кожной чувствительности к аллергенам проводилось с использованием стандартных пыльцевых, бытовых, эпидермальных и пищевых аллергенов производства НИИ вакцин и сывороток им. И.М. Мечникова, пыльцевых – производства Ставропольского НИИ вакцин и сывороток. Результаты прик-тестов оценивали по размеру папулы в месте нанесения аллергена: проба считалась положительной при возникновении папулы диаметром 3 мм и более. Размер папулы равный 3 мм соответствовал «1+», папула 4-5 мм – «2+», папула 6-9 мм – «3+», папула более 10 мм – «4+». В случае размера папулы 2 мм проба считалась сомнительной. Определение концентрации общего IgE в сыворотке крови проводилось с помощью метода непрямой

иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP250 (UniCAP System, Thermo Fisher Scientific, ранее Phadia AB). Иммунологическое исследование аллергенспецифических антител (sIgE) проводилось также методом непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP250, тест считался положительным при значении концентрации IgE ≥ 0,35 кЕ/л.

- *контроль над бронхиальной астмой* оценивался по результатам теста по контролю над астмой (АСТ-тест для детей старше 12 лет и С-АСТ – тест для пациентов от 6 до 12 лет). С-АСТ-тест содержит 7 вопросов, каждый оценивается в баллах от 0 до 3 баллов (на первые 4 вопроса ребенок отвечает сам, на следующие 3 – родитель). Результат теста менее 20 баллов означает отсутствие контроля, 20 и более – полный контроль над БА. АСТ-тест состоит из 5 вопросов, каждый оценивается в баллах от 0 до 5: 25 баллов означает полный контроль, 20–24 – частичный контроль, менее 20 баллов – отсутствие контроля БА.

- *оценка динамики качества жизни* оценивалась по результатам вопросника PAQLQ(S) – Standardised Paediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire (адаптированная русскоязычная версия вопросника была предоставлена автором - Э. Джунипер и дано официальное согласие на его использование в исследованиях и в повседневной практике). Вопросник PAQLQ(S) состоит из 23 вопросов, на которые пациент должен ответить самостоятельно. Подсчет результата в баллах осуществляется путем получения среднего арифметического (как по каждому исследуемому параметру, так и по всему вопроснику в целом). Клинически значимым достоверным изменением КЖ считают изменение на 0,5 балла и более. Вопросы, характеризующее различные параметры, идут не последовательно и оценивают состояние пациента за последние 7 дней по трем параметрам: ограничение активности; симптомы; эмоциональная сфера.

Оценка результатов осуществляется в баллах от 1 до 7, где 1 балл – максимально отрицательное влияние БА на качество жизни, а 7 – отсутствие негативного влияния болезни (на конкретный параметр/КЖ в целом).

На восьмом этапе исследования оценка качества жизни проводилась с использованием вопросника Health Utilities Index (версиям HUI23P2RU.15Q и HUI23S2RU.15Q) – валидизированного инструмента оценки КЖ пациента, объективно отражающего не только общее состояние здоровья, но и степень нарушения функционирования отдельных параметров. В исследовании использовалась русскоязычная версия, которая была разработана и валидирована в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

У вопросника HUI существует две версии — самооценка (self-assessment) и экспертное мнение (proxy-assessment). Первая предназначена для получения информации о состоянии здоровья детей в возрасте старше 12 лет на основании их собственных ответов. Proxy-версия представляет собой вариант для сбора информации о состоянии здоровья обследуемых в возрасте от 5 лет и старше по ответам родителей или законных представителей. Вопросник включает 15 вопросов о характеристиках качества жизни пациентов в предшествующие 2 недели жизни. Оценка результатов производится по авторской методике из двух классификационных систем — Health Utilities Index Mark 2 и Mark 3 (HUI2 и HUI3). Первая представлена 6 атрибутами (ощущение, подвижность, эмоции, когнитивные способности, самообслуживание, боль); вторая — 8 атрибутами (зрение, слух, речь, способность передвигаться, мелкая

моторика, эмоции, когнитивные способности, боль). Атрибуты с одним и тем же названием в HUI2 и HUI3 предназначены для выявления разных составляющих КЖ. В классификационной системе HUI2 атрибут «эмоции» отражает тревоги, страхи, изменения настроения, а в HUI3 — ощущение респондентом чувства счастья/несчастья. Параметр «боль» в HUI2 включает частоту и возможность ее контролировать, а в HUI3 — ее выраженность.

На основании данных вопросника HUI вычисляются следующие параметры:

• мультиатрибутный утилитарный индекс (индекс здоровья), который отражает общее состояние здоровья и КЖ в значениях шкалы от 0 до 1, где «0» соответствует наихудшему значению, а «1» — наилучшему;

• одноатрибутные индексы, которые оценивают КЖ (по шкале от 0 до 1) по каждому атрибуту в отдельности;

• уровни (степень) нарушения функционирования, где значения для каждого атрибута могут варьировать от 5–6 (тяжелое) до 1 (нормальное функционирование, отсутствие нарушений), определяя таким образом многоуровневое нарушение функционирования.

- *количество клинически значимых обострений астмы* оценивалось по потребности в вызовах бригады скорой медицинской помощи, экстренной госпитализации в стационар и необходимости приема системных глюкокортикостероидов (per os, в/м) для купирования состояния.

- *потребность в применении короткодействующих β2-агонистов*; *частота дневных и ночных симптомов БА* (затрудненное/свистящее дыхание, одышка, кашель); *потребность в незапланированной консультации врача*.

- *объем ежедневной базисной терапии* оценивался в эквипотентных суточных дозах (мкг) ИГКС. Высокой дозой в пересчете на флутиказона пропионат (ФП) считалась доза более 500 мкг/сутки.

- *оценка безопасности терапии* проводилась по результатам регистрации местных и общих нежелательных реакций на введение препарата.

В исследовании (пятый этап) использовались **методы интеллектуального анализа клинических данных, метод определения относительной значимости симптомов**, а также **метод построения ассоциативных правил**. Для реализации данного этапа исследования использовались **методы машинного обучения** на основе деревьев решений (рассмотрены следующие способы построения композиции – случайный лес деревьев решений, градиентный бустинг на деревьях решений). Для предварительного диагноза на основе тестового набора данных строился классификатор: в качестве положительного примера для обучения использовались результаты обследований пациентов с диагнозом БА, а в качестве отрицательных — данные больных с иными диагнозами, но со схожей симптоматикой.

Оценка качества диагностики проводилась с использованием F1-меры. Для ее вычисления применялась десятикратная перекрестная проверка, при помощи которой для каждого метода диагностики была получена оценка F1, а также величина ее среднеквадратичного отклонения. Для определения относительной важности признаков, связанных с заболеваниями, использовалась мера значимости по Джини. По результатам всех проходов перекрестной проверки по этой мере вычислялась суммарная значимость признаков, и отбирались наиболее значимые признаки. Для

выявления скрытых зависимостей между признаками использовался метод формирования наборов ассоциативных правил.

Апробация разработанных в исследовании методов, алгоритмов, прототипов моделей систем осуществлялась в клинической практике с использованием **экспериментального метода** (проводилось в соответствии с дизайном работы на соответствующих этапах исследования для достижения сформулированной цели).

Статистическая обработка результатов

Статистический анализ результатов и анализ результатов исследования проведены на персональном компьютере с использованием пакетов программ STATISTICA v. 8.0 (StatSoft Inc., США), Excel (Microsoft, США) и IBM SPSS Statistics v22. Для количественных показателей были рассчитаны минимальные и максимальные значения, среднее значение, ошибка среднего, стандартное отклонение, медиана, 25-й и 75-й перцентили. В работе использованы следующие статистические методы: для сравнения количественных показателей в динамике – W-критерий Уилкоксона, качественных показателей в динамике – критерий Мак-Немара. Статистически значимыми считались различия между показателями при уровне вероятности $p<0,05$. При значении $p<0,01$ – значимость различий считалась высокой. При значении $p<0,001$ – равной 99,9%. Для установления прямых связей между изучаемыми признаками по их абсолютным значениям применяли линейный корреляционный анализ и множественный регрессионный анализ. Для оценки значимости различий между выборками применяли критерий Фридмана.

Дизайн работы согласно сформулированной цели исследования был сформирован из восьми этапов исследования. Подробная схема приведена на рис. 1.

Этап 1. На данном этапе исследования для оценки распространенных в клинической практике подходов к ведению пациентов детского возраста с аллергическими заболеваниями была проанализирована клиническая и медико-социальная характеристика пациентов детского возраста с аллергической патологией, подробно изучена группа детей с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой и разработана комплексная, объективная методика оценки качества оказания медицинской помощи в медицинской организации.

Был проведен ретроспективный анализ оказания медицинской помощи - в Отделении восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания в период с 2008 по 2014 гг. (проанализированы 6524 истории болезней (форма 003/у). За указанный период в подразделении была оказана медицинская помощь 6524 детям с аллергическими болезнями (69,25% мальчики). Распределение возрастного диапазона пациентов показало, что наиболее часто (49,4% пациентов) медицинская помощь требовалась детям школьного возраста в возрасте от 7 до 15 лет. Анализ нозологических форм свидетельствовал, что наиболее часто причиной госпитализации явилась бронхиальная астма (3899 пациентов), при этом неатопическая форма болезни на момент обследования в стационаре была установлена лишь в 2,4% случаев. Аллергический ринит основным диагнозом был зафиксирован у 21,38% детей, атопический дерматит – у 5,44% пациентов отделения.

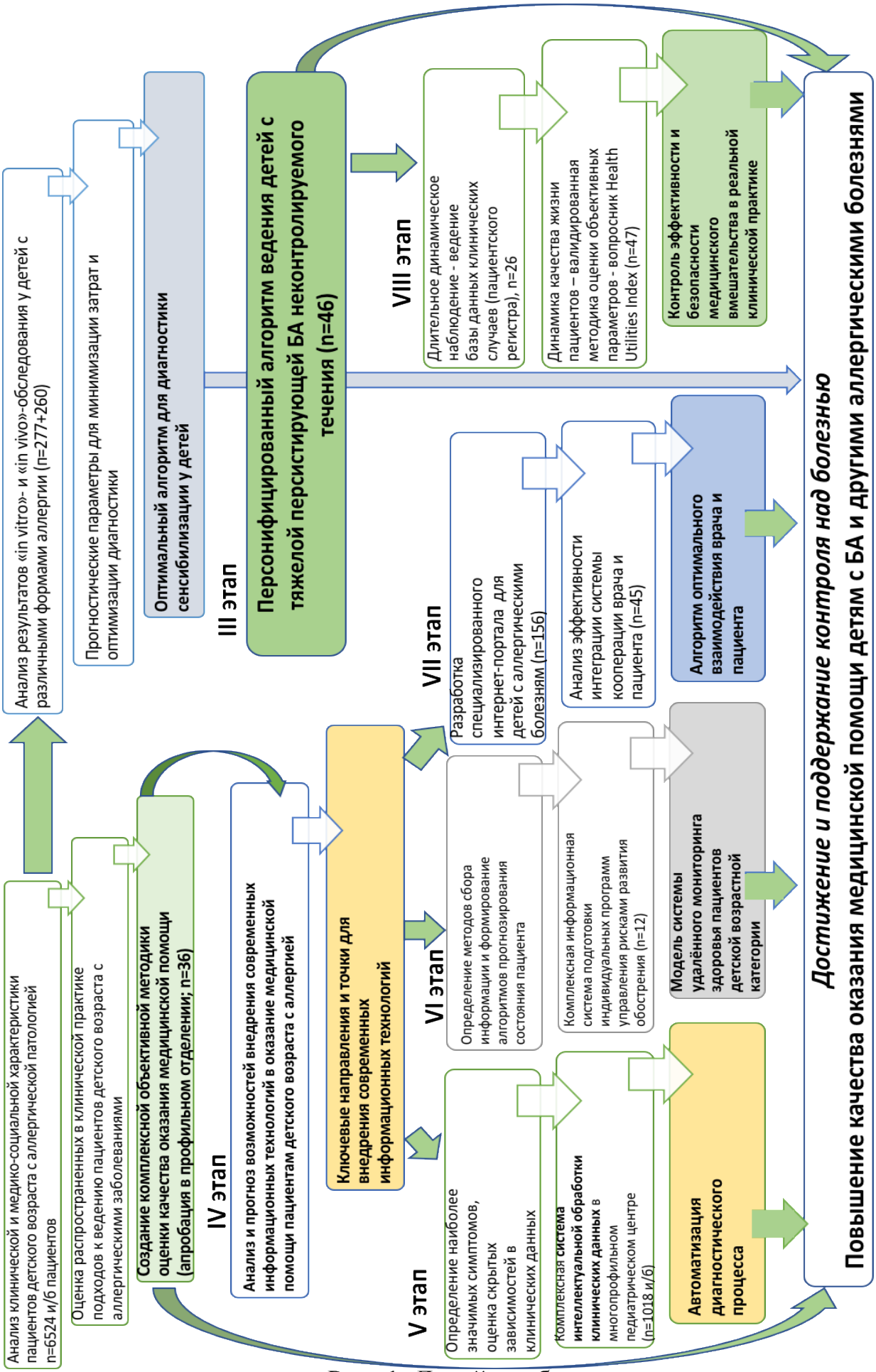


Рис. 1. Дизайн работы

В целях анализа подходов оказания медицинской помощи была выбрана категория наиболее сложных пациентов – дети с тяжелой персистирующей атопической бронхиальной астмой, неконтролируемой стандартной базисной терапией.

За указанный период времени в Отделении проходил обследование по стандартному аллергологическому плану и получал терапию 91 ребенок. У всех детей был установлен диагноз – бронхиальная астма тяжёлого персистирующего неконтролируемого течения. Объем ежедневной базисной терапии - средняя доза ИГКС в пересчете на флутиказон пропионат, составила 642,57±260,685 мкг/сутки, Me 500 [500; 1000]. Таким образом, все дети получали высокие дозы ИГКС (в составе комбинированных препаратов), однако, несмотря на удовлетворительную приверженность назначенным рекомендациям (по результатам контроля дневников пикфлоуметрии, счетчиков доз ингаляторов, данным опроса пациентов и их родителей) достичь хорошего уровня контроля над болезнью не удавалось.

Подробный анализ анамнеза пациентов, данных наследственности и клинических данных показал, что первые проявления болезни (эпизоды свистящего дыхания на фоне респираторных инфекций, затрудненное дыхание на фоне респираторной инфекции и физической нагрузки, при контакте с аллергеном) отмечались в среднем в 2,5±2 года (min 2 мес; max 12 лет); у 82 детей (90,3%) наследственность по аллергическим заболеваниям была отягощена. Однако, в среднем возраст установления диагноза бронхиальной астмы был значительно больше и составил 5±4 года (min 10 мес; max 13 лет), а уточнение тяжелой степени течения болезни состоялось лишь в 8,5±3,8 лет (min 10 мес; max 17 лет). Диагноз сопутствующей аллергической патологии был уточнен (установлен впервые в 15,6% случаев) у 48,6% пациентов.

По результатам аллергологического обследования (кожное тестирование либо определение специфических антител класса IgE) у 16,5% детей была выявлена слабая сенсибилизация по кожному тестированию (при этом, средний уровень общего IgE составил 623,8 Ед/мл), у 81,55% пациентов была подтверждена сенсибилизация средней, высокой либо очень высокой степени в виде моно– и поливалентного распределения причинно-значимых аллергенов, средний уровень общего IgE составил 875,4 Ед/мл (наиболее распространенной была сенсибилизация к аллергенам пыльцы деревьев и клещей домашней пыли; на втором месте аллергены кошки; далее – пыльца злаковых и сорных трав; реже отмечалась сенсибилизация к аллергенам собаки и иных животных, плесени).

Однако, по результатам анализа данных пациентов до поступления в Отделение было зафиксировано отсроченное установление диагноза у 87,9% пациентов (данный период составил в среднем 2,5±2 года (min 1 мес; max 12 лет), отсутствие сведений о регулярной оценке состояния, уровня контроля над болезнью, пересмотре базисной терапии, персонального плана лечения и обучающих мероприятий (как технике правильного применения ингаляционных препаратов, так и основам самоконтроля и мониторинга), что позволило сделать выводы о низком качестве оказанной медицинской помощи.

До настоящего времени существовали различные способы оценки качества медицинской помощи, однако целый ряд недостатков имеющихся подходов (отсутствие анализа всего спектра взаимодействий медицинских работников и пациентов, преобладание оценки структурных факторов, и др.) обусловил задачу разработать

комплексный подход к объективной оценке качества оказания медицинской помощи пациентам детского возраста с аллергической патологией в медицинской организации на основании конкретных объективных и субъективных показателей, характеризующих качество оказания медицинской помощи и оценку их в баллах.

Нами был разработан системный метод, согласно которому качество оказания медицинской помощи оценивают по этапам и возможностям оказания медицинской помощи в рамках выработанных (на основании утвержденных клинических рекомендаций, порядков и стандартов медицинской помощи детям) критериев оказания помощи, оцениваемых в баллах в соответствии со значимостью:

I. Оценка проведенных мероприятий медицинской помощи по профилю нозологии в соответствии с клиническими рекомендациями;

II. Оценка организационно-технических возможностей медицинской организации в соответствии с клиническими рекомендациями и порядком оказания медицинской помощи по профилю нозологии;

III. Оценка дополнительных параметров качественного оказания медицинской помощи в рамках соответствующей нозологии;

IV. Оценка дополнительных этапов оказания медицинской помощи по профилю нозологии;

V. Анализ эффективности взаимодействия врача-специалиста и пациента / его родителей или законных представителей при оказании мероприятий медицинской помощи в рамках нозологии (в соответствии с клиническими рекомендациями).

Количественную оценку качества оказания медицинской помощи рассчитывают следующим образом.

Для I раздела подсчитывают баллы и формулируют соответствующее правильное утверждение: 11 – 14 баллов – мероприятия диагностического и лечебного этапов осуществлены по данной нозологии, согласно клиническим рекомендациям: своевременно, в полном объеме, достигнут запланированный результат; 6 – 10 баллов – мероприятия диагностического и лечебного этапов осуществлены по данной нозологии с дефектом, т.е. запланированный результат не достигнут; менее 6 баллов – мероприятия диагностического и лечебного этапов осуществлены не качественно. При этом расшифровывают этапы, на которых не были соблюдены рекомендации по данной нозологии, согласно клиническим рекомендациям.

Для II раздела подсчитывают баллы и формулируют соответствующее правильное утверждение: 1,5 – 3,0 баллов – мероприятия медицинской помощи осуществлялись в условиях, соответствующих порядку оказания медицинской помощи по соответствующей нозологии; менее 1,5 баллов – мероприятия медицинской помощи осуществлялись в условиях, не соответствующих порядку оказания медицинской помощи по соответствующей нозологии. При этом расшифровывают несоответствие: по недоукомплектованности материально-технической базы либо условиям оказания, либо по недоукомплектованности профессионального кадрового состава.

Для III раздела: подсчитывают баллы и формулируют соответствующее правильное утверждение: 3,0 балла – маршрутизация соблюдена и рекомендации по дальнейшему наблюдению сформулированы полностью, добровольное информированное согласие в наличии, проведено обучение пациента мерам профилактики, лечения и патогенеза болезни; 1,5 – 3,0 баллов – рекомендации не в полном объеме либо преемственность

соблюдена частично, либо рекомендации по дальнейшему наблюдению отсутствуют, либо добровольное информированное согласие не оформлено, пациент не уведомлен о мерах профилактики, лечения и патогенеза болезни; менее 1,5 баллов – при оказании медицинской помощи не соблюдена маршрутизация пациента, отсутствует добровольное согласие, пациенты или родители о мерах профилактики, лечения и патогенеза болезни не проинформированы.

Для IV раздела: подсчитывают баллы и выбирают соответствующее правильное утверждение: 5 – 6 баллов - дополнительные этапы оказания медицинской помощи по профилю нозологии проведены в полном объеме в соответствии с клиническими рекомендациями, достигнут запланированный эффект; 3 – 4,5 баллов - дополнительные этапы оказания медицинской помощи по профилю нозологии проведены не в полном объеме, запланированный эффект не достигнут; менее 2,5 баллов – дополнительные этапы оказания медицинской помощи проведены с отклонениями от протокола или не проводились вовсе.

Для V раздела выбирают соответствующее правильное утверждение: А - достигнута абсолютная приверженность пациента или его родителей рекомендациям врача; Б – достигнута частичная приверженность пациента или его родителей рекомендациям врача; В - приверженность пациента или его родителей рекомендациям врача не достигнута.

Сумма полученных баллов (К= I+II+III+IV) представляет количественную оценку уровня качества оказанной медицинской помощи (К).

При сумме 18 – 26 баллов и достижении абсолютной приверженности пациента рекомендациям врача делают вывод о качественном оказании медицинской помощи; при сумме 13 – 17,5 баллов и достижении частичной приверженности пациента рекомендациям врача делают вывод о том, что при оказании медицинской помощи допущены дефекты; при сумме менее 12,5 баллов и отсутствии приверженности пациента или его родителей рекомендациям врача, делают вывод о некачественном оказании медицинской помощи.

Разработанный метод позволяет выявить дефекты оказания медицинской помощи, предупредить развитие возможных осложнений и проанализировать причины их возникновения.

Апробация комплексного алгоритма оценки уровня качества оказания медицинской помощи проведена в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России: осуществлен выборочный анализ 36 историй болезней (форма 003/у), средний результат составил 24,8 балла, установлено высокое качество оказания медицинской помощи детям с достижением преимущественно высокой приверженности назначенным рекомендациям. При этом, проанализированные результаты экстраполированной оценки качества медицинской помощи детям с аллергическими заболеваниями до поступления в федеральный центр показали, что необходимы мероприятия по широкому внедрению в клиническую практику клинических рекомендаций (протоколов ведения) детей с аллергической патологией, а также разработка и научное обоснование инновационных диагностических и персонифицированных лечебных подходов с учетом необходимой для педиатрической популяции мультидисциплинарности.

Этап 2. На данном этапе исследования **для разработки и научного обоснования оптимального алгоритма для диагностики наиболее распространенной пыльцевой**

сенсибилизации у детей был проведен анализ результатов «in vitro»- и «in vivo»-обследования у детей с различными нозологическими формами аллергии, обусловленной пыльцой злаковых трав, установлены наиболее значимые прогностические параметры для минимизации затрат и оптимизации диагностического алгоритма.

Было проведено сравнительное ретроспективное исследование сопряженности концентраций специфических антител класса IgE к цельным экстрактам аллергенов трав семейства Злаковые, триба Мятликовые (лат. Poeae) – ежи сборной (g3), овсяницы луговой (g4), тимофеевки луговой (g6), а также сопряжение результатов кожного тестирования к указанным аллергенам у детей с различными нозологическими формами аллергии.

В исследование было включено 277 детей в возрасте от 4 до 16 лет включительно (121 девочка, 156 мальчиков), с аллергией, характеризующейся сезонным характером клинических симптомов, имеющих атопическую БА вне зависимости от степени тяжести и/или поллиноз (риноконъюнктивальный синдром, аллергический ринит (АР) с сезонным проявлением) и/или атопический дерматит (АтД) вне зависимости от степени тяжести. Выполнение кожного тестирования и сбор образцов крови для исследования осуществлялся с марта по октябрь 2015 г.

Для решения поставленной цели было сформировано пять групп пациентов в зависимости от клинических проявлений аллергии: группа I – дети с поллинозом (П) – 77 пациентов; группа II - дети с П и АтД - 47 пациентов; группа III – дети с П и БА – 67 пациентов; группа IV – дети с П, АтД, БА – 49 пациентов; группа V – дети с БА и АтД – 37 пациентов.

Всем детям выполнено in vitro исследование (табл.1), а 201 ребенку также проведено кожное тестирование с аллергенами ежи сборной, овсяницы луговой, тимофеевки луговой. 76 пациентам не проводили кожное тестирование вследствие длительной терапии кортикостероидными препаратами (11 пациентов), обострения аллергического заболевания (43 пациента), поражения кожного покрова (7 пациентов), отказа официальных представителей пациента от проведения кожного тестирования (15 пациентов).

Таблица 1.

Позитивные результаты серологического тестирования пациентов в зависимости от нозологической формы атопической болезни

Параметр / Группа	Всего число пациентов, N	Число пациентов с уровнем IgE > 0,35 кЕ/л	% позитивных ответов
Группа I (П)	77	25	32,5
Группа II (П+АтД)	47	21	44,7
Группа III (П+БА)	67	28	42,0
Группа IV (БА+П+АтД)	49	26	53,0
Группа V (БА+АтД)	37	12	32,4

У более чем 32% пациентов, включенных в исследование, имелись диагностически значимые уровни специфических IgE-антител к аллергенам ежи сборной, овсянице луговой, тимофеевке луговой. При этом не было отмечено ни одного случая позитивного ответа одного из тестов при отрицательных двух других. У пациентов с

поллинозом, а также у пациентов с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом диагностически значимые уровни IgE-антител к аллергенам злаковых трав встречались в 32% случаев. В то же время у пациентов с клиническими симптомами поллиноза, БА и АтД в 50% случаев имелись антитела к аллергенам злаковых трав.

В связи с высокой частотой совместного положительного антительного ответа на аллергены пыльцы злаковых трав, нами был применен множественный регрессионный анализ для оценки предиктивной ценности значения концентрации антител IgE к изучаемым растительным аллергенам (табл.2).

Анализ показал, что значения концентраций специфических IgE-антител к аллергенам изучаемых злаковых трав тесно взаимосвязаны: при росте значения одного из параметров пропорционально возрастает концентрация IgE-антител к прочим изучаемым аллергенам. Коэффициенты детерминации составили не менее 0,92, а остаточное отклонение находилось в диапазоне 0,16 - 4,35 при уровне значимости $p<0,0001$ для всех изучаемых аллергенов во всех группах пациентов, что говорит о сильной сопряженности значений концентраций IgE-антител к аллергенам ежи, овсяницы, тимофеевки.

Таблица 2.

Результаты регрессионного анализа (в качестве независимой переменной - концентрация IgE(g3) или IgE(g4))

Параметр / Группа	Сравниваемая пара аллергенов*	Коэффициент детерминации, R^2	Остаточное стандартное отклонение
Группа I (П)	g4-g3	0,994	1,15
	g3-g6	0,921	4,36
	g4-g6	0,946	3,41
Группа II (П+АтД)	g4-g3	0,998	0,35
	g3-g6	0,935	2,17
	g4-g6	0,924	2,55
Группа III (П+БА)	g4-g3	0,997	0,73
	g3-g6	0,999	0,16
	g4-g6	0,997	0,99
Группа IV (БА+П+АтД)	g4-g3	0,967	1,47
	g3-g6	0,966	1,49
	g4-g6	0,901	2,81
Группа V (БА+АтД)	g4-g3	0,998	0,37
	g3-g6	0,999	0,15
	g4-g6	0,999	0,31

*-уровни значимости для всех рассматриваемых пар аллергенов - $p<0,0001$.

При оценке результатов кожного тестирования, проведенного с аллергенами трав семейства Злаки, было показано, что в среднем у 44,3±17% детей наблюдается положительный ответ (размер папулы 3 мм и более) хотя бы на один исследуемый аллерген.

Согласующиеся результаты «in vivo»-тестирования были получены в 74% случаев. В 26% случаев наблюдались различные сочетания негативных, сомнительных и позитивных ответов при тестировании пациентов с аллергенами ежи, овсяницы, тимофеевки.

Проведенный корреляционный анализ показал, что для пациентов всех групп имеется статистически значимая сильная и средняя корреляция между результатами «in vivo»-тестов с аллергенами ежи, овсяницы, тимофеевки. Коэффициент корреляции

Пирсона составил r>0,650 в отношении пар аллергенов ежа-овсяница, r>0,720 в отношении пар аллергенов ежа-тимофеевка, r>0,600 в отношении пар аллергенов тимофеевка-овсяница при уровне значимости p<0,001.

Выполненный анализ однородности статистических данных с помощью критерия Фридмана показал статистически значимые различия между результатами тестирования пациентов с аллергенами ежи, овсяницы тимофеевки (p=0,0000 для всех групп пациентов и аллергенов). Вместе с тем наблюдалась выраженная взаимосвязь появления ответов на родственные аллергены.

В связи с тем, что при рутинной аллергодиагностике как «in vivo-», так и «in vitro» применяются цельные экстракты аллергенов, сходная реакция развивается на гомологичные аллергенные молекулы, имеющиеся как в экстракте ежи сборной, так и овсяницы луговой и тимофеевки луговой.

Таким образом, для диагностики возможно использование любого цельного экстракта злаковых трав, что позволяет провести полуколичественную оценку уровня IgE-антител к родственным аллергенам, а также качественную оценку наличия у пациента сенсибилизации.

Кроме того, для научного обоснования диагностического метода определения сенсибилизации к злаковым при респираторной аллергии у детей с использованием минимального количества in vitro тестов и образца крови пациента были установлены оценочные параметры содержания аллерген-специфических IgE к перекрестно-реактивным аллергенам злаковых трав и классов сенсибилизации без выполнения дополнительных серологических исследований.

У 260 детей в возрасте от 4 до 16 лет (включительно), имеющих клинические признаки респираторной аллергии сезонного характера (аллергический ринит и/или риноконъюнктивит и/или бронхиальная астма) и развивающейся или усиливающиеся преимущественно в летний период было проведено определение концентрации аллерген-специфических IgE (к еже сборной, овсянице луговой, тимофеевке луговой, мятлику луговому, костру полевому, лисохвосту луговому, райграсу французскому).

У всех пациентов, имеющих клинические проявления респираторной аллергии, были выявлены антитела к аллергенам злаковых трав; при этом уровень специфических IgE варьировал от 0,35 до 100 кЕ/л у разных пациентов. Отмечалась взаимосвязь между концентрацией антител и тяжестью клинических проявлений заболевания; однако корреляции между нозологическими формами аллергии выявлено не было. Изучив сопряженность антительных ответов пациентов на перекрестно-реактивные аллергены различных злаковых трав, нами была установлена статистически значимая сильная корреляция между всеми изучаемыми параметрами: коэффициенты корреляции для всех возможных пар IgE были крайне высокими и находились в диапазоне 0,943 ÷ 0,982 при уровне значимости 0,001. Был применен регрессионный анализ для построения математической модели, отражающей прогностический потенциал данных параметров. В качестве предиктора поочередно были рассмотрены концентрации антител к аллергенам пыльцы злаковых трав, среди которых была показана высокая предиктивная сила параметра IgE(g3) - концентрация IgE к аллергенам ежи сборной - в отношении уровня IgE к остальным изучаемым аллергенам.

Для всех параметров был получен множественный коэффициент корреляции близкий к 1, что указывает на связь между предиктором (IgE к аллергенам ежи сборной)

и зависимыми параметрами (IgE к аллергенам прочих злаковых трав) крайне близкую к линейной.

Примененный дисперсионный анализ (ANOVA) подтвердил высокую статистическую значимость выявленной взаимосвязи (уровень ошибки составил всего 0,0005%). Коэффициент детерминации R^2 составил для всех изучаемых параметров более 90%, за исключением концентрации IgE к райграсу французскому, что позволяет связать более 90% изменчивости зависимых переменных (IgE к аллергенам изучаемых злаковых трав) с изменчивостью концентрации IgE к аллергенам ежи сборной. Таким образом, именно изменение концентрации антител к аллергенам ежи сборной у пациента будет свидетельствовать о том, как изменяются концентрации антител к аллергенам иных злаковых трав.

Для прогностической оценки концентрации IgE к аллергенам злаковых трав, при наличии ранее установленной концентрации IgE к еже сборной были рассчитаны относительные концентрации антител к аллергенам злаковых трав, выраженные в процентах от уровня sIgE к аллергенам ежи сборной. Было показано, что концентрация IgE к аллергенам овсяницы луговой в среднем составляет 101,4±17,0% от уровня IgE (g3), тимофеевки луговой - 88,7±22,3%, мятлика лугового - 119,8±28,5%, костра полевого - 44,5±18,8%, лисохвоста лугового - 78,7±19,8, райграса французского - 40,7±23,2% от концентрации IgE к аллергенам ежи сборной.

Изменения концентраций изучаемых параметров имели линейный характер и для их описания были построены регрессионные уравнения, описывающие взаимосвязь концентрации антител к аллергенам еже сборной и антител к остальным изучаемым аллергенам. Для этого были рассчитаны коэффициенты регрессии (коэффициент A и B), а также оценена их значимость (табл. 3).

Таблица 3

Коэффициенты регрессии для построенных моделей: концентрация IgE(g3) как предиктор концентрации IgE к изучаемым аллергенам злаковых трав

Зависимые переменные: IgE к аллергенам злаковых трав:	Модель: IgE(g3) - предиктор	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	Значимость
		B	Стандарт. ошибка	Бета	
g4 Овсяница луговая	константа A	-0,01	0,206		0,961
	коэффициент B	1,052	0,015	0,982	<0,0005
g6 Тимофеевка луговая	константа A	0,086	0,193		0,655
	коэффициент B	0,814	0,015	0,967	<0,0005
g8 Мятлик луговой	константа A	0,048	0,121		0,691
	коэффициент B	1,238	0,014	0,991	<0,0005
g11 Костер полевой	константа A	0,093	0,175		0,596
	коэффициент B	0,409	0,019	0,954	<0,0005
g16 Лисохвост луговой	константа A	-0,015	0,283		0,959
	коэффициент B	0,817	0,062	0,95	<0,0005
g204 Райграс французский	константа A	-0,627	0,606		0,304
	коэффициент B	0,643	0,043	0,842	<0,0005

Полученные уровни значимости, равные 0,0005 для всех коэффициентов B, а также высокое значение коэффициента бета показывают крайне высокое статистически значимое влияние предиктора (значения IgE(g3)) на прогноз концентрации оцениваемых параметров (концентрации IgE к аллергенам прочих злаковых трав).

Выполненные исследования позволили разработать прогностическую таблицу для упрощенной оценки степени сенсибилизации пациентов к перекрестно-реактивным пыльцевым аллергенам злаковых трав по известной концентрации антител к аллергенам ежи сборной. В соответствии с классами сенсибилизации были определены диапазоны концентрации антител, в которые попадает 95% всех значений изучаемых параметров (табл. 4).

Таблица 4

Прогностические диапазоны значений концентраций IgE к аллергенам злаковых трав в зависимости от концентрации IgE(g3)

	Концентрация IgE(g4),кЕ/л		Концентрация IgE(g6),кЕ/л		Концентрация IgE(g8),кЕ/л		Концентрация IgE(g11),кЕ/л		Концентрация IgE(g16),кЕ/л		Концентрация IgE(g204),кЕ/л	
Концентрация IgE(g3),кЕ/л	от	до	от	до	от	до	от	до	от	до	от	до
0,35÷0,69 (I-класс)	0,01	1,12	0,01	1,03	0,24	1,15	0,03	0,71	0,07	1,11	0,04	1,01
0,70÷3,49 (II-класс)	0,33	4,06	0,28	3,30	0,68	4,61	0,24	1,84	0,27	3,35	0,18	2,78
3,50÷17,49 (III-класс)	3,3	19,0	2,6	14,9	4,2	22,2	2,2	12,9	2,3	16,3	0,47	12,2
17,5÷49,9 (IV-класс)	17,9	54,0	13,8	42,2	21,2	63,2	8,7	22,3	12,2	47,0	9,0	35,6
50,0÷99,9 (V-класс)	51,2	107,8	39,4	84,2	60,6	126,4	18,8	44,6	34,7	94,3	27,5	71,9
IgE(g3)>100 (VI-класс)	>102,3		>78,60		>121,2		>37,4		>69,1		>55,5	

Таким образом, показатель «концентрация специфических IgE к аллергенам ежи сборной» является ключевым для оценки в сыворотке крови детей содержания sIgE к аллергенам родственных еже луговой злаковых трав (овсянице луговой, тимофеевке луговой, мятлику луговому, костру полевому, лисохвосту луговому, райграсу французскому), что позволяет оптимизировать экономические затраты на диагностику.

Этап 3. Данный этап исследования был направлен на получение научного обоснования и создание персонифицированного алгоритма комплексной терапии с применением генно-инженерного биологического препарата для детей с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой неконтролируемого течения.

Принципы фармакотерапии бронхиальной астмы представляют собой ступенчатый подход, при этом, каждый «шаг» должен быть обоснован результатами комплексной оценки состояния пациента, которая включает: определение степени контроля над болезнью, оценку контроля терапии, определение сопутствующей патологии (мультиморбидности). Повторная оценка состояния пациента осуществляется через 1-2 месяца стартовой терапии, далее – каждые 3-12 месяцев. На каждом этапе терапия может быть как усилена («шаг» вверх), так и уменьшена («шаг» вниз).

Проведение регулярной оценки состояния особенно необходимо для детей с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой, получающих высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), в качестве монотерапии или комбинации ИГКС/ДДБА. Для детей, находящихся на данной ступени терапии и, при этом, не достигших контроля над БА показано назначение генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) – омализумаба. Данный ГИБП представляет собой антитела класса IgG_1к к высокоафинному рецептору FcεRI иммуноглобулина Е. С 2007

г. и по настоящее время омализумаб остается единственным таргетным препаратом для лечения тяжелой персистирующей БА у детей.

Оказание медицинской помощи пациентам с тяжелой бронхиальной астмой обусловливают до 50% суммарных расходов здравоохранения на лечения астмы в мире. Поэтому достижение контроля над болезнью и предупреждение развития жизнеугрожающих обострений у детей с тяжелой персистирующей астмой, а также **разработка и обоснование персонифицированного плана ведения данных пациентов явились следующим (третьим) этапом исследования.**

Был проведен ретроспективный анализ результатов наблюдения 91 ребенка с тяжелой персистирующей БА неконтролируемого течения, получавших терапию в отделении восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания с 2012 по 2014 гг. и разработан алгоритм ведения таких пациентов, обоснование которого составили принципы комплексного подхода, рекомендуемая клиническими рекомендациями стратегия регулярной оценки состояния пациента, включающая возможность пересмотра объема назначенной базисной терапии и применения ГИБП при недостаточном контроле над болезнью (рис.2).



Рис. 2. Алгоритм ведения детей с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой неконтролируемого течения.

Алгоритм был разработан и построен в соответствии с ГОСТом; наполнение блоков-схем осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями и имеющейся доказательной базой. Каждое «условие», указанное в алгоритме, согласно требованиям, имеет лишь два возможных варианта решения, соответствующих выполнению либо невыполнению указанного условия («да» или «нет»).

Алгоритм предусматривает клиническую ситуацию, в которой необходимо подтверждение диагноза, пересмотр степени тяжести состояния, определение степени контроля над болезнью и сопутствующей патологией, уровня приверженности и проведение обучающих мероприятий, динамическое наблюдение и включение в локальный регистр пациентов с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой, получающих терапию ГИБП.

Разработанный алгоритм был в 2015г. апробирован и внедрен в клиническую практику. С использованием персонифицированного алгоритма в локальный детский регистр пациентов с бронхиальной астмой с 2015 по 2018гг. было включено 46 детей (всего регистр включает 110 пациентов детского возраста с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой неконтролируемого течения). Разработанный подход доказал свою эффективность при ведении данной группы детей, получающих базисную терапию ИГКС в комбинации с ДДБА / антилейкотриеновым препаратом в объеме, соответствующем 4/5 ступеням терапии пошаговой стратегии лечения БА. Кроме того, алгоритм включает и «решение» проведения обучающих мероприятий для данной группы пациентов, что особенно актуально в современных условиях доступности интернет-технологий, которые позволяют стратифицировать подход в зависимости от возраста, эмоционально-психологических и социально-адаптивных характеристик больного.

Этап 4. На данном этапе работы был проведен анализ доступной информации и осуществлен прогноз возможностей внедрения современных информационных технологий в оказание медицинской помощи пациентам детского возраста с аллергией. Был осуществлен поиск в научных базах (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library (Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials), Web of Science Core Collection, and ISI Proceedings (SCI-EXPANDE, SSC, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH), ScienceDirect), содержащих сведения об использовании информационно-коммуникационных технологией в современном здравоохранении за период 2001-2015 гг. При анализе использованных технологий исследовались любые информационно-коммуникационные технологии, включавшие применение различных устройств (включая телефоны, персональные и планшетные компьютеры), программ и систем, приложений, веб-порталов как для взаимодействия пациентов и специалистов, так и между специалистами, а также систем поддержки принятия решений. Критерием исключения было отсутствие в публикации оценки результата анализируемого инновационного подхода – использования современных возможностей интеграции информационно-коммуникационных технологий в оказание медицинской помощи.

За указанный период было отобрано 86 публикаций, после изучения представленной информации были исключены издания, дублирующие результаты исследований и публикации, в которых не были представлены результаты. Таким образом, в анализ было включено 40 публикаций оригинальных исследований, 1 обзор

исследований и 2 мета-анализа, содержащих сведения об использовании информационно-коммуникационных технологий в достижении контроля над болезнью.

Нами были определены ключевые направления и реперные точки их имплементации:

- внедрение интернет-технологий для *удаленного мониторинга* состояния пациента и максимально раннего выявления снижения показателей жизненно-важных функций, проведения коррекции терапии на самом раннем этапе, для своевременного определения когнитивных и эмоционально-личностных расстройств;

- специализированные *интернет-ресурсы* (порталы) для информирования членов семьи больного ребенка о патологии, необходимости соблюдения режимов терапии, мероприятиях при обострении, социальной адаптации ребенка;

- *технологии телекоммуникации* для оптимизации взаимодействия врача и семьи больного ребенка, улучшения приверженности терапии, повышения качества жизни детей с БА;

- *поддержка принятия решений* при диагностике заболеваний, при выполнении лечебных мероприятий, в целях контроля действий медицинского персонала и для предупреждения о наступлении потенциально опасных изменений в состоянии здоровья пациентов, реализована с использованием *систем интеллектуального анализа медицинской информации*.

- *информационные базы клинических случаев – медицинские регистры* - для определения эффективности и безопасности длительной терапии в условиях долгосрочного динамического наблюдения, а также при наличии редких состояний и болезней, когда проведение рандомизированного клинического исследования затруднено.

Широкая интеграция современных информационно-коммуникационных технологий необходима для оптимизации и, одновременно, персонификации подходов и повышения качества медицинской помощи детям с аллергическими болезнями. Результаты данного этапа послужили обоснованием проведения дальнейших исследований и разработки новых подходов к ведению детей с аллергическими болезнями.

Этап 5. Для достижения цели исследования была сформулирована следующая задача - **создание комплексной системы интеллектуальной обработки клинических данных на примере пациентов с аллергией, позволяющей автоматизировать диагностический процесс за счет выявления наиболее значимых для уточнения диагноза признаков и симптомов и определения скрытых зависимостей в клинических данных.**

Нами было выполнено экспериментальное исследование метода извлечения информации из клинических текстов, методов интеллектуальной диагностики бронхиальной астмы у детей, метода определения относительной значимости симптомов данного заболевания, а также метода построения ассоциативных правил. Использовалась следующая цепочка извлечения информации: 1 - извлечение и нормализация результатов различных клинических показателей, которые обычно представляют собой строковые или числовые значения; 2 - распознавание в тексте медицинские терминов по заданным кодификаторам (нозологии, лекарственные препараты, медицинские вмешательства и др.); 3 - уточнение конструкций,

указывающих на отсутствие заболеваний, на отношение заболевания не к пациенту; 4 - определение тяжести и течения заболевания; 5 - сопоставление заболевания и связанной с ним области тела.

Для реализации метода диагностики бронхиальной астмы использовались методы машинного обучения на основе деревьев решений (рассмотрены следующие способы построения композиции – случайный лес деревьев решений, градиентный бустинг на деревьях решений). Для предварительного диагноза на основе тестового набора данных строился классификатор: в качестве положительного примера для обучения использовались результаты обследований пациентов с диагнозом БА, а в качестве отрицательных — данные больных с иными диагнозами, но со схожей симптоматикой.

Оценка качества диагностики проводилась с использованием F_1-меры. Для ее вычисления применялась десятикратная перекрестная проверка, при помощи которой для каждого метода диагностики была получена оценка F_1 и среднеквадратичное отклонение. Для определения относительной важности признаков, связанных с заболеваниями, использовалась мера значимости по Джини. По результатам всех проходов перекрестной проверки по этой мере вычислялась суммарная значимость признаков, и отбирались наиболее значимые признаки. Для выявления скрытых зависимостей между признаками использовался метод формирования наборов ассоциативных правил.

Для применения методов машинного обучения для извлечения информации из клинических текстов и проведения тестовых и экспериментальных исследований был создан размеченный корпус клинических текстов на русском языке из 1018 деперсонализированных историй болезни пациентов Центра с бронхиальной астмой, а также эпикризов пациентов со сходной клинической симптоматикой (бронхит, аллергический ринит, муковисцидоз), содержащих данные в текстовой форме и результаты исследований в полуструктурированном виде. Была определена наиболее ценная клиническая информация, требующая извлечения и автоматической обработки, а также выработаны соглашения и инструкции по разметке сущностей, атрибутов и связей: в корпусе были размечены более 18 000 сущностей, а также более 12 000 атрибутов и связей. Извлечение и нормализация результатов клинических текстов осуществлялась с использованием системы правил и регулярных выражений. Для формирования представления данных в структурированном виде использовался метод анализа медицинских текстов.

В ходе экспериментальных исследований методов анализа медицинских данных было проведено исследование методов диагностики заболеваний с/без использования признаков, выделенных из текстовых полей (данные осмотра, анамнез, результаты обследований). Для каждого из случаев БА выявлялось качество его дифференциации (табл.5,6). Выявлено, что использование текстовых признаков позволяет значительно улучшить качество диагностики, а использование категоризации признаков позволяет уменьшить дисперсию ошибки.

Были выделены наиболее значимые диагностические признаки: в качестве исходных данных использовались данные осмотра, результаты анализов и информация из анамнеза, в том числе применяемые ранее лекарственные препараты (табл.7).

Таблица 5.

Результаты экспериментов по диагностике БА (полный набор признаков)

Нозология	Категоризация численных признаков	Метод	F_1	σ
Бронхиальная астма	Нет	Деревья решений	0,82	0,23
		Случайный лес	0,95	0,07
		Градиентный бустинг на деревьях решений	0,78	0,23
	Да	Деревья решений	0,86	0,19
		Случайный лес	0,98	0,04
		Градиентный бустинг на деревьях решений	0,81	0,20

Таблица 6.

Результаты экспериментов по диагностике БА (только численные признаки)

Нозология	Категоризация численных признаков	Метод	F_1	σ
Бронхиальная астма	Нет	Деревья решений	0,69	0,22
		Случайный лес	0,82	0,22
		Градиентный бустинг на деревьях решений	0,70	0,20
	Да	Деревья решений	0,61	0,25
		Случайный лес	0,73	0,19
		Градиентный бустинг на деревьях решений	0,65	0,24

Таблица 7.

Наиболее значимые признаки, связанные с бронхиальной астмой

Нозология	Тип признаков	Наиболее значимые признаки
Бронхиальная астма	Текстовые признаки	Препарат: флутиказон Препарат: сальбутамол Признак: сенсибилизация Препарат: будесонид Признак: бронхитические изменения в легких
	Численные признаки	Уровень эозинофилов в крови Уровень лимфоцитов в крови Уровень IgE в крови СОЭ Уровень базофилов в крови

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

В результате проведения эксперимента получены шаблонные комбинации признаков. Нами подтверждена работоспособность предложенных методов извлечения информации из клинических текстов, проведена апробация методов извлечения заболеваний (на примере БА) и лекарственных препаратов, распознавания конструкций, указывающих на отсутствие заболевания и на то, что болезнь не относится к пациенту, методов извлечения и определения степени выраженности таких атрибутов как «тяжесть» и «течение» болезни, а также метода, устанавливающего корреляции между областью тела (топографические признаки) и непосредственно патологическим процессом. Использование данных методов извлечения информации из клинических текстов позволяют повысить эффективность анализа клинических данных, автоматизировать данный процесс и улучшить качество медицинской помощи. Результаты данного этапа послужили обоснованием проведения дальнейших исследований и разработки новых подходов к ведению детей с аллергическими

болезнями.

Этап 6. Дальнейшее совершенствование комплексной системы интеллектуальной обработки клинических данных, назначение и внедрение подсистем поддержки принятия решений и анализа результатов, а также дополнение новыми нозологическими формами необходимо для обеспечения процесса качественного оказания медицинской помощи детям.

В целях решения фундаментальной научной задачи - **обеспечения равного доступа пациентов - детей к своевременным профилактическим мерам была создана модель комплексной информационной системы индивидуальных программ управления рисками развития обострения аллергического заболевания на основе технологий удалённого медицинского мониторинга и анализа состояния здоровья пациентов детского возраста.** Были разработаны модель системы удалённого мониторинга здоровья пациентов детской возрастной категории и алгоритмы прогнозирования состояния пациента, выбраны методы сбора информации (рис.3).

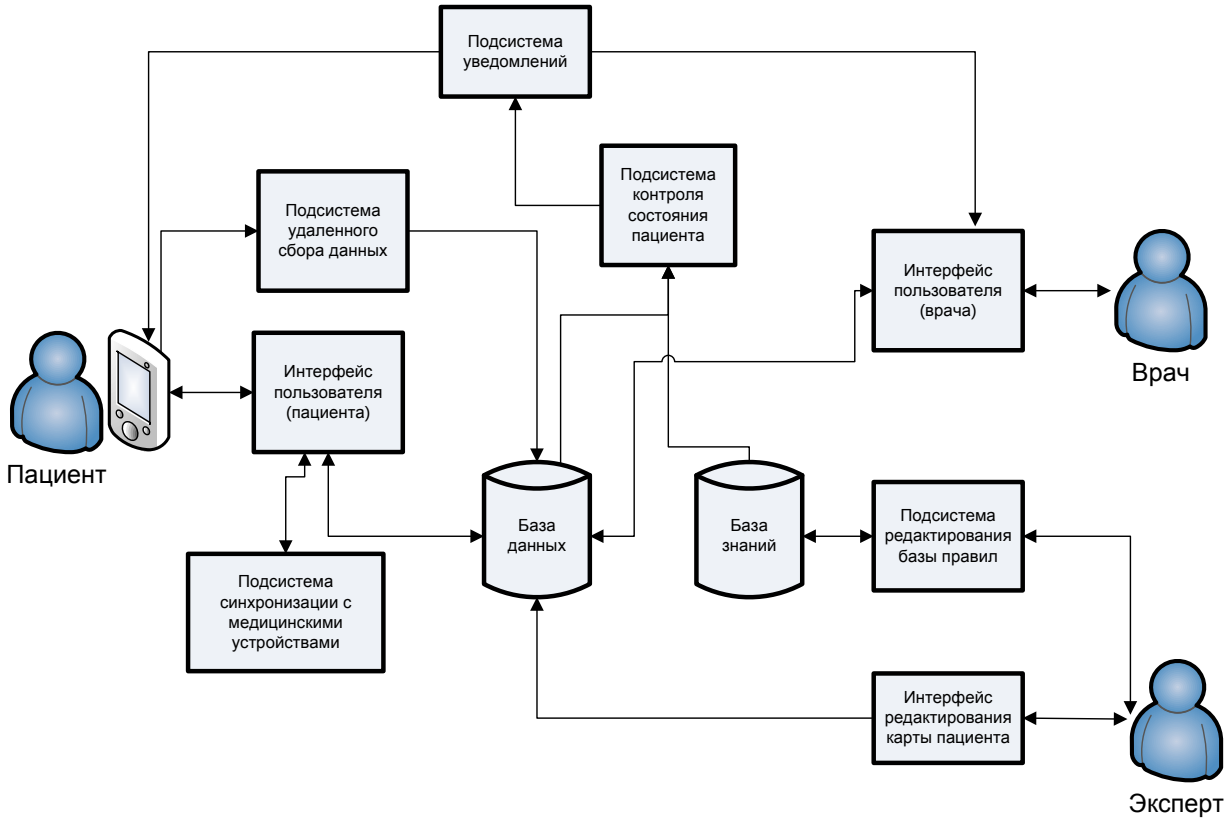


Рис. 3. Архитектура экспериментальных программных средств.

Сбор данных осуществляется с помощью заполнения пациентом специальных дневников: дневника симптомов (указывается потребность в дополнительной симптоматической терапии), показателей пикфлоуметрии, АСТ-теста, показателей сатурации кислорода, пищевого дневника и др. Информация, необходимая для контроля состояния здоровья пациента, вводится через интерфейс пользователя или путем взаимодействия с устройствами (настраивается с помощью подсистемы синхронизации). Вся информация о пациенте сохраняется на сервере медицинского учреждения с помощью подсистемы сбора удаленного сбора данных. Контролем своевременного сбора данных от пациентов и их обработкой занимается подсистема контроля состояния пациента. Через подсистему пациенту высылается уведомление о

необходимости внести недостающие сведения и заполнить электронные дневники в случаях, если он не делает это вовремя. Оценка состояния больного осуществляется с использованием набора правил, которые хранятся в базе знаний (основаны на клинических рекомендациях оказания медицинской помощи по соответствующим нозологиям и алгоритмах ведения пациентов).

Если наблюдается незначительное ухудшение состояние больного, не требующее обращения к специалисту, то пациенту высылаются рекомендации о том, что нужно сделать для улучшения его состояния (персонифицированные рекомендации - план действий). Если состояние пациента требует обращения к врачу, то ему высылается уведомление о необходимости своевременной очной консультации у специалиста. Если возникает ситуация, требующая неотложного оказания медицинской помощи и активных действий со стороны лечащего врача, то врач получает уведомления об этом. Все уведомления и рассылки осуществляются через подсистему уведомлений.

Обмен данными между клиентом и серверной частью системы удаленного мониторинга осуществляется путем пересылки сообщений.

Разработанные методы и модели показали свою работоспособность и эффективность в экспериментах, проведенных для трех нозологических форм: бронхиальная астма, аллергический ринит и атопический дерматит. Для каждой нозологической формы были разработаны свои правила обработки данных, поступающих от пациентов. Все правила по своему назначению делятся на два вида. Первый - правила подбора терапии в зависимости от состояния пациента – прописывается (заранее разрабатывается) лечащим врачом и хранится в базе данных на сервере прототипа. Для БА эти правила запускаются после заполнения пациентом дневника симптомов (с учетом потребности в дополнительной симптоматической терапии), показателей пикфлоуметрии, АСТ-теста, показателей сатурации кислорода). Для АтД – после указания симптомов (наличие зуда на коже, жжения и др.) и информации о питании ребенка (пищевой дневник). Эти данные используется для коррекции рациона ребенка. Второй вид – правила контроля, отслеживающие изменения состояния пациента, а также своевременность и регулярность измерения и ввода в систему больным основных параметров. В случае БА это показатели пикфлоуметрии, дневника симптомов, указание приема ежедневной базисной терапии и средств купирования обострений. Для АтД и АР – частотность проявления симптомов. Для АтД также производится оценка изменения рациона питания ребенка. Эти правила работают в фоновом режиме и запускаются на сервере через определенные промежутки времени.

Пример правил первого вида:

R1: “**Если** состояние больного находится в зеленой зоне **То** предложить больному терапию для состояния в зеленой зоне”.

Пример правил второго вида.

R2: “**Если** состояние больного находится в желтой зоне в течение последних четырех дней **То** выслать пациенту смс с предложением обязательной консультации с лечащим врачом для корректировки терапии **И** выслать смс уведомление лечащему врачу с уведомлением об обострении заболевания у больного в течение последних четырех дней”.

Все выработанные правилами рекомендации отправляются больному на мобильное устройство, где он вводит значения всех необходимых параметров, может посмотреть всю информацию о текущем состоянии и рекомендации по лекарственной терапии. Все уведомления рассылаются с помощью смс через подсистему рассылки.

Алгоритм взаимодействия пациента с системой состоит из следующих шагов:

1. Пациент с помощью мобильного приложения отправляет значения отслеживаемых параметров на сервер.

2. Все присланные значения сохраняются в базе данных.

3. Последнее значение сохраняется в мобильном устройстве пациента.

4. Запускается система правил для оценки состояния пациента.

5. Результаты работы правил записываются в базу данных.

6. Пациенту на мобильное устройство высылается информация о его состоянии и составленная врачом терапия.

7. Полученные данные сохраняются на мобильном устройстве пациента.

Для каждой нозологической формы (БА, АтД, АР) были отобраны пациенты, проходившие лечение в Центре (12 детей, с равным количеством по каждой патологии; средний возраст составил 14,8 лет). Для каждого пациента была проведена имитация работы с разработанным прототипом по описанному алгоритму.

Результаты апробации разработанной модели системы показали эффективность ее работы по оценке состояния пациентов, при получении соответствующих рекомендаций больными, удобству использования и отказоустойчивости основных параметров.

Этап 7. Научно-практическая деятельность и практические разработки на данном этапе определялись следующей задачей: **разработать и внедрить инновационную систему взаимодействия специалиста и пациента в комплекс медицинской помощи детям с аллергическими болезнями и проанализировать их эффективность.**

В период 2013 по 2015 гг. исследование проводилось в отделении восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания, отделе стандартизации и клинической фармакологии, отделе стационарозамещающих технологий и семейной реабилитации с целью прогноза и анализа эффективности внедрения телемедицинских и интернет-технологий в медицинскую помощь детям с аллергическими болезнями.

Для решения поставленной задачи был сформулирован поэтапный план:

1. На основании анализа возможностей телемедицины и интернет-технологий на современном этапе разработать специализированный интернет-портал с простым интерфейсом для пациентов с аллергическими болезнями.

2. Интегрировать систему удаленного наблюдения за больным в практику и проанализировать их эффективность, оценив приверженность терапии и комплаенс пациентов с аллергической патологией при использовании специально разработанной программы телемониторинга, проанализировав динамику качества жизни у детей с атопией и членов их семей на фоне использования удаленных систем наблюдения за пациентами.

3. Разработать алгоритм оптимального взаимодействия врача и пациента с помощью системы удаленного наблюдения, в которую включены блоки анализа состояния больного, динамики качества жизни, приверженности терапии и контроля над болезнью.

Анализ основных разработок в области удаленного мониторинга здоровья пациентов показал, что почти все решения ограничены только сбором данных о состоянии пациента и ориентированы на пожилых и взрослых пациентов.

В соответствии с поставленными на данном этапе задачами, в рамках научного исследования по теме телекоммуникационного взаимодействия врача и пациента были проведены работы по созданию веб-портала (разработан программный проект – электронная оболочка управления веб-сайта – интернет-портала с двумя интерфейсами: для специалиста и пациента). Совместно с юридической службой Центра, в соответствии с нормативно-регулирующими требованиями и законодательными актами, разработано информированное согласие для участия пациентов и их родителей / законных представителей в проекте, а также подготовлен информационный листок участника проекта.

Персональная страница пациента и его родителей после ввода индивидуального логина и пароля дает возможность просматривать и вводить в синхронном и в асинхронном режимах показатели пикфлоуметрии, указывать беспокоящие симптомы болезни, отмечать использование препаратов базисной терапии и прием лекарств скорой помощи в специальных таблицах, определять уровень контроля над астмой по результатам теста по контролю над астмой (АСТ-тесту), а также дает возможность в удаленном режиме задать вопрос специалисту.

Интерфейс специалиста (также после ввода индивидуальной пары логин/пароль) содержит сведения о каждом пациенте, позволяет оценить удаленно в синхронном и асинхронном режимах состояние пациента, приверженность назначенной терапии и контроль над заболеванием.

Одновременно с проектированием и созданием интернет-портала в рамках поставленных задач было обследовано 156 детей с БА, атопической формой, персистирующего и интермиттирующего течения, различной степени тяжести. Обследование проведено по аллергологическому плану, в соответствии с клиническими рекомендациями, с определением основных клинических и иммунологических показателей, с использованием как лабораторных, так и стандартных инструментальных методов.

В проект были включены 40 пациентов с персистирующей бронхиальной астмой неконтролируемого течения (легкой и среднетяжелой степени), репрезентативную группу контроля составили 38 пациентов с бронхиальной астмой, не имевших доступа к обучающей системе специализированного интернет-портала. Средний возраст детей основной группы составил 14,6 лет (67,5% - мальчики); средняя длительность болезни составила 9,8 лет. Сопутствующая атопическая патология отмечалась у детей в 100% случаев: атопический дерматит у 20% детей, аллергический ринит у всех 100% пациентов (сезонный характер ринита – в 70%), пищевая аллергия у 37,5% пациентов. Средняя доза ИГКС составила 175 мкг/сут по флутиказону пропионату (100; 500).

За 6 месяцев наблюдения у пациентов основной группы было отмечено улучшение контроля над астмой: повышение результатов теста по контролю над астмой (АСТ-тест) составило в среднем 48% (9; 71), снижение частоты клинически значимых обострений зафиксировано на 75% (с 1,8 до 0,45, при $p<0,05$). При этом в группе контроля, пациенты которой не имели возможности доступа к обучающему модулю, среднее

улучшение контроля над астмой составило 32%, снижение частоты клинически значимых обострений зафиксировано на 38% (с 1,78 до 1,1, при $p<0,05$).

Таким образом, обучающий модуль позволил реализовать персонифицированный подход к лечению пациентов, максимально быстро улучшить контроль над болезнью и предупредить возможные риски обострений астмы. Специализированный интернет-ресурс повысил информированность членов семьи больного ребенка о данной патологии, необходимости соблюдения режимов терапии, ключевых мероприятиях при обострении.

Для апробации модели оптимального взаимодействия врача и пациента в проект были включены и получили персональный индивидуальный доступ – уникальную пару логин/пароль к своей странице-аккаунту, 45 пациентов с тяжелой атопической персистирующей неконтролируемой БА тяжелого течения (71% - мальчики, средний возраст 13,9 лет, базисная терапия – 875 мкг по флутиказону пропионату в сочетании с длительно действующим $ß_2$-агонистом и в добавление к ней – омализумаб (ГИБП), средняя дозировка составила 475 мг/4 нед). 10 пациентам с обострениями БА тяжелой степени в анамнезе, имеющим опыт купирования ухудшения состояния в отделениях реанимации и интенсивной терапии, использования искусственной вентиляции легких, длительно не ощущающим значительное ограничение показателей функции внешнего дыхания по данным спирометрии и ФВД, были выданы приборы определения сатурации кислорода (SpO_2, пульсоксиметры) для контроля данного показателя и исключения развития жизнеугрожающих состояний.

Для данной группы детей проведенный анализ показал, что использование технологий удалённого медицинского мониторинга, анализа состояния пациента, модели оптимального взаимодействия специалиста и пациента, позволяет предупредить развитие жизнеугрожающих состояний (предотвращено благодаря своевременной коррекции базисной терапии за период наблюдения 6 месяцев - 18 эпизодов); уменьшить на 38% количество незапланированных визитов к врачу и на 25% обращений за неотложной медицинской помощью. Благодаря комплексному подходу – максимально эффективному использованию фармакотерапии и телемедицинских технологий, достигнуто снижение количества клинически значимых обострений на 87% (с 4,2 до 0,55, при $p<0,005$), улучшение контроля над болезнью у 100% пациентов (в среднем 36%), повышение качества жизни (вопросник Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire - PAQLQ) на 20,4%.

Таким образом, полученные результаты показали повышение приверженности назначенной терапии у пациентов, улучшение качества жизни, снижение частоты клинически значимых обострений, что подтверждает клинико-экономическую обоснованность использования телемедицинских технологий в аллергологии.

Разработанный алгоритм взаимодействия врача и пациента с помощью системы удаленного наблюдения представлен на рис.4. Телекоммуникационный проект позволил повысить эффективность взаимодействия врача и семьи больного ребенка, достичь взаимопонимания в вопросах приверженности терапии, улучшить качество жизни больных с бронхиальной астмой.



Рис. 4. Алгоритм взаимодействия врача и пациента с помощью системы удаленного наблюдения.

Этап 8. Длительное динамическое наблюдение пациентов, контроль эффективности и безопасности медицинского вмешательства в реальной клинической практике – в настоящее время наиболее актуальным решением данных задач являются пациентские регистры. **На данном этапе исследования проведена оценка динамики качества жизни пациентов, включенных в детский регистр пациентов с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения** (создан в НМИЦ здоровья детей в содружестве с Союзом педиатров России в 2014 г.) на этапе назначения дополнительной базисной терапии; оценена динамика КЖ с помощью вопросника Health Utilities Index пациентов, получающих лечение генно-инженерным биологическим препаратом – омализумабом, дополнительно к ежедневной базисной терапии.

В исследовании приняли участие пациенты детского регистра с тяжелой персистирующей неконтролируемой атопической БА в возрасте от 6 лет до 17 лет включительно (47 детей, средний возраст 13 лет (7; 17) лет), получавшие в дополнение к базисной терапии омализумаб, с высокой приверженностью назначенной терапии. КЖ оценивали (в двух точках - исходно и через 6 мес) с помощью вопросника Health Utilities Index Mark 3 Mark 2 (HUI3 HUI2) и специализированного вопросника Standardised Paediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire (PAQLQ(S). В зависимости от длительности терапии омализумабом, все дети были разделены на 5 групп (табл.8): 1 группа – дети, не получавшие лечение моноклональными антителами в т.1; во 2, 3, 4, 5 группах оценка КЖ проводилась на фоне терапии ГИБП в течение разного времени. Вторая группа была выделена с учетом рекомендованной инструкции временной точки оценки установленной клинической эффективности терапии омализумабом: дети, получавшие лечение от 16 недель до 6 мес. Третью группу составили пациенты, получавшие лечение ГИБП от 6 до 18 мес; в 4 группу вошли дети, находившиеся на терапии омализумабом от 19 до 35 мес, 5 группа – пациенты, получающие лечение более 36 мес.

У детей 1 группы отмечалось статистически значимое изменение баллов по вопроснику Health Utilities Index: мультиатрибутные индексы HUI 2 и HUI 3 улучшились на 21,3% и 10,71% (p=0,041 и p=0,086), соответственно; по данным

классификационной системы HUI2 выявлено достоверное улучшение атрибута «эмоции», который положительно коррелировал с общим показателем и показателем «эмоциональная сфера» вопросника PAQLQ(S). При анализе мультиатрибутых индексов HUI2 динамике, выявлено выраженное улучшение показателей при сравнении исходных значений 1 группы и 4 и 5 групп (p=0,038 и p=0,017, соответственно). Такая же положительная тенденция выявлена при анализе мультиатрибутых индексов HUI3 в тех же группах сравнения: p=0,017 – при сравнении исходных значений 1 и 4 группы и p=0,014 – при сравнении исходных значений 1 и 5 группы (табл.9,10). Отсутствие достоверных изменений при сравнении других групп в динамике, еще раз подтверждает, что выраженное улучшение качества жизни уже было достигнуто на фоне терапии ГИБП.

Таблица 8.

Характеристика пациентов в зависимости от длительности терапии

Группа	Длительность терапии ГИБП	Кол-во чел	Возраст, лет (M±m; min-max)	Мальчики
1	До ГИБП	13 (27,7%)	12,23±0,71 (7-15)	9 (69,2%)
2	16 нед – 6 мес	6 (12,8%)	10,5±2,20 (10-15)	4 (66,7%)
3	6 – 18 мес	7 (14,9%)	12,57±1,15 (7-15)	4 (57,1%)
4	19 – 35 мес	9 (19,1%)	14,11±0,86 (10-17)	8 (88,9%)
5	> 36 мес	12 (25,5%)	14,50±0,74 (11-17)	9 (75,0%)

Таблица 9.

Мультиатрибутный индекс HUI2 детей, больных бронхиальной астмой

Группа	Длительность терапии ГИБП	HUI2 общий (M+σ), 1-я точка	HUI2 общий (M+σ), 2-я точка	p
1	До ГИБП	0,75±0,05 (0,44 - 0,97)	0,84±0,04 (0,52 - 1)	0,041
2	16нед - 6мес	0,85±0,06 (0,62 - 0,97)	0,82±0,08 (0,49 - 1)	0,465
3	6 – 18 мес	0,86±0,04 (0,71 - 1)	0,86±0,04 (0,73 - 1)	0,344
4	19 – 35 мес	0,88±0,03 (0,7 - 1)	0,89±0,04 (0,73 - 1)	0,675
5	>36 мес	0,9±0,02 (0,72 - 1)	0,94±0,02 (0,75 - 1)	0,085

Таблица 10.

Мультиатрибутный индекс HUI3 детей, больных бронхиальной астмой

Группа	Длительность терапии ГИБП	HUI3 общий, (M+ σ) 1-я точка	HUI3 общий, (M+ σ) 2-я точка	Значение p
1	До ГИБП	0,59±0,08 (0,13 - 0,93)	0,75±0,06 (0,28 - 1)	0,086
2	16 нед – 6 мес	0,68±0,11 (0,33 - 1)	0,68±0,12 (0,32 - 1)	0,893
3	6 – 18 мес	0,73±0,06 (0,53 - 1)	0,81±0,06 (0,49 - 1)	0,248
4	19 – 35 мес	0,83±0,04 (0,54 - 0,93)	0,86±0,05 (0,67 - 1)	0,171
5	>36 мес	0,83±0,04 (0,64 - 1)	0,89±0,03 (0,6 - 1)	0,065

Анализ оценки одноатрибутных индексов по классификационной системе HUI 2 продемонстрировал, что при сравнении показателей в динамике выявлено достоверное улучшение исходных показателей атрибута «эмоции» при сравнении 1 группы с 4 и 5 группами (p=0,026 и p=0,027, соответственно). Такая же положительная тенденция выявлена при анализе атрибута «боль» при сравнении тех же групп: p=0,047 – при сравнении исходных значений 1 и 4 группы и p=0,039 – при сравнении исходных значений 1 и 5 группы. Отсутствие достоверных изменений во 2, 3 и 4 группах, подтверждается стабилизацией состояния пациентов с БА на фоне длительной терапии

омализумабом и связано с тем, что выраженное улучшение качества жизни уже было достигнуто.

По данным классификационной системы HUI2 выявлено достоверное улучшение атрибута «эмоции» у 1 группы пациентов (p=0,034).

Анализ дополнительных параметров показал, что у пациентов 1 группы через полгода от начала терапии омализумабом улучшился контроль над астмой: сократилось количество дневных и ночных симптомов, потребность в β_2-агонистах короткого действия, улучшилась переносимость физической нагрузки (табл. 11). При оценке объёма форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) существенных изменений выявлено не было.

Таблица 11.

Динамика основных и дополнительных параметров эффективности терапии у пациентов 1 группы.

Показатели	До назначения ГИБП	Через 6 мес	p
АСТ тест, баллы, (M±δ)	16±1,86	19,23±1,49	p=0,059
PAQLQ(S), баллы (M±δ)	4,15±0,39	5,45±0,41	p=0,001
«Ограничение активности», баллы, (вопросник PAQLQ(S)), (M±δ)	4,09±0,43	5,28±0,43	p=0,004
«Выраженность симптомов» баллы, (вопросник PAQLQ(S)), (M±δ)	4,02±0,39	5,58±0,53	p=0,002
«Эмоциональная сфера», баллы (вопросник PAQLQ(S)), (M±δ)	4,34±0,44	5,71±0,41	p=0,006
ОФВ1% от должного, (M±δ)	97,74±4,33	96,85±4,29	p=0,972
Базисная терапия, мкг/сутки по флутиказону пропионату, (M±δ)	634,62±60,81	611,54±68,91	p=0,317

При анализе ежедневной базисной терапии отмечена тенденция к сокращению – до назначения ГИБП в среднем – 634,62±60,81 мкг/сутки по ФП (Me 500; [min 500; max1000]), через 6 месяцев – 611,54±68,91 мкг/сутки по ФП (Me 500; [min 200; max 1000]) (p=0,317).

При анализе дополнительных критериев у детей 2,3,4,5 групп, уже получавших дополнительно к базисной терапии ГИБП, достигнутая положительная динамика состояния (на фоне лечения ГИБП больше 16 нед. — реперной точки оценки эффективности препарата омализумаб) стабильно сохранялась на протяжении всего курса лечения, что показано в сравнении как при анализе мультиатрибутных индексов HUI3 и HUI2, так и при анализе дополнительных критериев — результатов АСТ-теста, PAQLQ(S), функции легких, объема базисной терапии, низкой потребности в короткодействующих β2-агонистах.

Кроме того, мы проанализировали динамику состояния пациентов на фоне длительного курса (более 4 лет) терапии ГИБП.

По данным регистра детей с тяжелой персистирующей атопической бронхиальной астмой терапию омализумабом более 4 лет получили 26 детей с БА (мальчики – 19 (73%). У всех пациентов зафиксирована сопутствующая аллергическая патология: у 26 (100%) – аллергический ринит; у 17 (65,38%) – поллиноз; у 17 (65,38%) – пищевая аллергия, из них у 6 – в виде крапивницы и ангионевротического отека; у 11 (42,3%) – атопический дерматит и у 7 (26,92%) — лекарственная аллергия. В 69,23% случаев

наследственность по атопии была отягощена, у 8 человек не было выявлено родственников, страдающих аллергической патологией. Анализ ежедневной базисной терапии показал, что все дети получали высокие дозы комбинированных препаратов, на фоне которых не удавалось достичь стабилизации состояния пациентов, о чем свидетельствовало отсутствие контроля над заболеванием, при условии высокой приверженности терапии и правильной техники ингаляции (табл. 12).

Таблица 12.

Характеристики оценки контроля над болезнью пациентов до назначения ГИБП

Показатели	Данные пациентов
Симптомы за 1 мес *	12,5±4,99
Наличие ночных симптомов	100%
Непереносимость физической нагрузки (бег, тестирование на велоэргометре или степ-тесте) в течение 6 мин	100%
Количество клинически значимых обострений **	1,096±0,807
АСТ – тест, баллы	14,42±3,36
Доза ИГКС,мкг/сутки (в пересчете на ФП)	575 ±279,73
ОФВ1	96,81±16,16

** Потребность в КДБА*

*** Количество тяжелых обострений (за год до начала терапии ГИБП), которые требовали вызовов СМП или госпитализации в стационар для купирования обострения назначением системных ГКС.*

При расчете дозы ГИБП учитывалась масса тела пациента и уровень начального общего IgE (на момент первой госпитализации), который в среднем составлял 1008,61 МЕ/мл, Me 675,00 Ед/мл [min 58,91; max 2603,00].

Продолжительность терапии омализумабом составила от 47 до 91 мес, Me 62,5 мес (средняя 63,81 мес). Доза препарата варьировала от 75 до 600 мг, Me 300 [225; 375] мг. При оценке уровня контроля над БА через 4 года (n = 26) средний балл АСТ-теста - 21,86 ± 2,56; у 15 (57,7%) детей БА имела частично контролируемое течение, у 5 (19,23%) был достигнут контроль над болезнью. Из 17 человек, которые получали ГИБП более 5 лет, средний балл АСТ - 22,059 ±3,45, у 12 (70,58%) – БА частично контролируемая, у 2 (11,76%) — контролируемая. Терапию в течение 6 лет получили 7 пациентов, средний балл теста по контролю над астмой составил 21,57 ±3,40.

При оценке базисной терапии через 4 года (n = 26) средний объем ИГКС составил 491,83±299,361 мкг/сутки Me 500 [100; 1000]. При сравнении с исходными данными сократился на 14,5%. Более 5 лет получали ГИБП 17 человек. Объем базисной терапии составил 444,85±277,2 мкг/сутки, Me 437 [100; 1000]. В течение 6 лет терапию омализумабом получило 7 человек. Объем базисной терапии составил в среднем был 339,286±212,54 мкг/сутки, Me 250 [100; 750].

Проведенный анализ безопасности медицинского вмешательства (ГИБП омализумаба) показал хорошую переносимость препарата: не было зарегистрировано ни одного системного нежелательного явления на фоне введения. В 0,1%-0,01% от общего числа инъекций отмечались местные реакции в виде гиперемии и уплотнения в месте подкожного введения препарата. Научно обосновано, что регистр является оптимальным универсальным инструментом оценки эффективности и безопасности медицинского вмешательства - применения таргетной биоинженерной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Существующая клиническая практика ведения детей с аллергической патологией характеризуется отсроченным установлением диагноза в 87,9% случаев (как основной, так и сопутствующей патологии), отсутствием сведений о регулярной оценке состояния, пересмотре базисной терапии, персонального плана лечения, проведения обучающих мероприятий (как технике правильного применения ингаляционных препаратов, так и основам самоконтроля и мониторинга), что свидетельствует о невысоком качестве медицинской помощи, оказываемой детям с аллергией в Российской Федерации.

2. Разработанный метод комплексной балльной оценки качества оказания медицинской помощи, включающий оценку проведенных мероприятий медицинской помощи по профилю нозологии в соответствии с клиническими рекомендациями; оценку организационно-технических возможностей медицинской организации в соответствии с клиническими рекомендациями и порядком оказания медицинской помощи по профилю нозологии; оценку дополнительных параметров качественного оказания медицинской помощи в рамках соответствующей нозологии; оценку дополнительных этапов оказания медицинской помощи по профилю нозологии; анализ эффективности взаимодействия врача-специалиста и пациента / его родителей или законных представителей при оказании мероприятий медицинской помощи в рамках нозологии (в соответствии с клиническими рекомендациями) позволяет выявить дефекты оказания медицинской помощи, предупредить развитие возможных осложнений, проанализировать причины их возникновения и разработать целенаправленные мероприятия по улучшению.

3. Оптимизированный алгоритм диагностики сенсибилизации к злаковым травам у детей включает использование любого цельного экстракта злаковых трав, позволяя провести полуколичественную оценку уровня IgE-антител к родственным аллергенам, а также качественную оценку наличия у пациента сенсибилизации. Показатель «концентрация sIgE к аллергенам ежи сборной» является ключевым для оценки в сыворотке крови детей содержания sIgE к аллергенам родственных еже луговой злаковых трав (овсянице луговой, тимофеевке луговой, мятлику луговому, костру полевому, лисохвосту луговому, райграсу французскому) и позволяет оценивать степень сенсибилизации пациента к различным злаковым травам, а также определять концентрацию sIgE, выраженную в кЕ/л без проведения дополнительных серологических исследований, уменьшая объем сыворотки крови ребенка для исследования и его стоимость.

4. Для исключения риска оказания некачественной медицинской помощи разработан персонифицированный алгоритм ведения детей с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой неконтролируемого течения в соответствии с клиническими рекомендациями, включающий этап подтверждения диагноза, пересмотр степени тяжести состояния, оценку контроля над болезнью и сопутствующей патологией, уровень приверженности, проведение обучающих мероприятий и назначение адекватной терапии по показаниям.

5. Определены ключевые направления и точки внедрения информационно-коммуникационных технологий в оказание медицинской помощи детям с аллергией: удаленный мониторинг для своевременного определения снижения показателей

жизненно-важных функций и проведения коррекции терапии на самом раннем этапе; информационные специализированные интернет-ресурсы (порталы), содержащие необходимые сведения о патологии, режимах терапии, мероприятиях при обострении; технологии телекоммуникации для взаимодействия врача и семьи больного ребенка; системы поддержки принятия решений – для диагностики заболеваний, выполнения лечебных мероприятий, контроля действий медицинского персонала и предупреждения о наступлении потенциально опасных изменений в состоянии пациентов; информационные базы клинических случаев – медицинские регистры – для определения эффективности и безопасности длительной терапии в условиях долгосрочного наблюдения.

6. На основании результатов исследования методов извлечения информации из клинических текстов, интеллектуальной диагностики бронхиальной астмы у детей, определения относительной значимости симптомов, а также метода построения ассоциативных правил создана комплексная система интеллектуальной обработки клинических данных. Разработанный прототип позволяет автоматизировать диагностический процесс, выявив наиболее значимые для уточнения диагноза признаки и симптомы, определяя скрытые зависимости в клинических данных на примере пациентов с аллергией.

7. Для трех нозологических форм (бронхиальная астма, аллергический ринит и атопический дерматит) разработаны алгоритмы прогнозирования состояния пациента, включающие технологии удаленного мониторинга. Создана модель информационной системы индивидуальных программ управления рисками развития обострения аллергического заболевания.

8. Комплексная система удаленного мониторинга с обучающим модулем и разработанный алгоритм взаимодействия врача и пациента позволили повысить эффективность взаимодействия врача и семьи больного ребенка, достичь приверженности терапии, улучшить качество и своевременность оказания медицинской помощи. Достигнуто снижение количества клинически значимых обострений на 87%, улучшение контроля над болезнью у 100% пациентов, повышение качества жизни (опросник PAQLQ(S) на 20,4%.

9. База данных клинических случаев – пациентский регистр является оптимальным универсальным инструментом оценки эффективности и безопасности медицинского вмешательства. Использование валидированных инструментов оценки объективных параметров - динамики качества жизни пациентов, - дополнительный важный критерий комплексного подхода к оценке качества оказания медицинской помощи детям с хронической аллергической патологией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Анализ качества оказания медицинской помощи детям с аллергическими заболеваниями должен осуществляться комплексно, а оцениваемые критерии – полностью соответствовать утвержденным клиническим рекомендациям и соответствующим регулирующим документам (порядкам по профилю оказания, стандартам и приказам), охватывать временные и процессуальные параметры, объем и эффективность проведенных мероприятий как профилактического, лечебного, так и реабилитационного характера, на всех этапах ее оказания, выявлять дефекты,

анализировать причины их возникновения и предупреждать развитие возможных осложнений.

2. Использование у детей оптимизированного подхода к диагностике степени сенсибилизации к перекрестно-реактивным пыльцевым аллергенам злаковых трав по известной концентрации антител к аллергенам ежи сборной с применением разработанной прогностической таблицы, которая позволяет определять концентрацию IgE, выраженную в кЕ/л без проведения дополнительных серологических исследований, дает возможность снизить объем исследования и стоимость всего диагностического этапа.

3. Для детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой необходимо использовать персонифицированный алгоритм комплексной терапии с применением генно-инженерного биологического препарата для снижения рисков развития нежелательных эффектов терапии вследствие отсутствия регулярного пересмотра базисного лечения, несвоевременного контроля приверженности и отсутствия пересмотра стратегии лечения – не назначения генно-инженерной терапии при имеющихся показаниях. Достижение контроля над бронхиальной астмой у пациентов с тяжелым течением болезни позволяет значительно снизить бремя на бюджет здравоохранения. При этом, учитывая схожесть принципов комплексного подхода к достижению контроля над болезнью в детской аллергологии, модификация данного алгоритма позволит использовать его у пациентов с другими аллергическими болезнями.

4. Внедрение системы интеллектуальной обработки клинических данных в практику обеспечит своевременность, качество и, в то же время, позволит осуществлять аудит и контроль оказания медицинской помощи пациентам детской возрастной категории.

5. Использование в детской аллергологии комплексной информационной системы индивидуальных программ управления рисками развития обострения аллергического заболевания, включающей технологии удалённого медицинского мониторинга и анализа состояния здоровья, позволит прогнозировать динамические изменения (развитие обострения и поддержание ремиссии) пациента.

6. Для оптимального взаимодействия врача и пациента и реализации концепции пациенториентированного и партисипативного детского здравоохранения необходимо внедрение разработанного алгоритма, включающего возможности интернет-технологий и удаленного наблюдения с блоками анализа состояния больного, динамики качества жизни, приверженности терапии, контроля над болезнью и стратифицированный информационный модуль.

7. Концепция информатизации здравоохранения наряду с активным внедрением интернет-технологий и телемедицины в повседневную практику должна включать разработку детских регистров аллергических заболеваний и широкую их интеграцию. Доказана неоспоримая роль пациентского регистра в системе оценки технологий как инструмента длительного динамического мониторинга эффективности и безопасности медицинских вмешательств, анализа таких дополнительных параметров как качество жизни пациента, а также в поиске персонифицированных предикторов и маркеров эффективности и оптимального курса терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Баранов А.А., Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Телемедицина — перспективы и трудности перед новым этапом развития. Педиатрическая фармакология, 2013; 10 (3): 6-11.

2. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Вознесенская Н.И., Томилова А.Ю., Селимзянова Л.Р., Промыслова Е.А. Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе. Педиатрическая фармакология, 2013; 10 (4): 60-72.

3. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Антонова Е.В., Алексеева А.А., Томилова А.Ю., Левина Ю.Г., Эфендиева К.Е., Вознесенская Н.И., Волков К.С., Селимзянова Л.Р., Промыслова Е.А., Смирнов В.И., Добрынина Е.А. Универсальная информационная структура как инструмент длительного динамического мониторинга в аллергологии. Педиатрическая фармакология, 2014; 11(5): 65-70.

4. Ильина Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Емельянов А.В., Горячкина Л.А., Курбачева О.М., Ненашева Н.М., Мизерницкий Ю.Л., Астафьева Н.Г., Чепурная М.М., Вишнева Е.А., Алексеева А.А., Брисин В.Ю., Цыпленкова С.Э. Алгоритм назначения иммунобиологических препаратов при тяжелой атопической бронхиальной астме в России (согласительный документ). Российский аллергологический журнал, 2014; 4: 26-27.

5. Намазова-Баранова Л.С., Суворов Р.Е., Смирнов И.В., Молодченков А.И., Антонова Е.В., Вишнёва Е.А., Смирнов В.И. Управление рисками пациента на основе технологий удаленного мониторинга здоровья: состояние области и перспективы. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015, 70(1): 82-89.

6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Смирнов И.В., Девяткин Д.А., Шелманов А.О., Вишнева Е.А., Антонова Е.В., Смирнов В.И., Латышев А.В. Методы и средства комплексного интеллектуального анализа медицинских данных. Труды Института системного анализа Российской академии наук. 2015, 65(2): 81-93.

7. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Антонова Е.В., Смирнов В.И. Первая отечественная информационная система - база данных клинических случаев пациентов детского возраста с персистирующей бронхиальной астмой. Педиатрическая фармакология. 2015, 12(1): 18-21.

8. Новик Г.А., Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Приверженность: роль в достижении контроля над бронхиальной астмой у детей. Педиатрическая фармакология. 2015, 12(2): 190-196.

9. Сновская М.А., Батырова А.С., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Вишнева Е.А., Кожевникова О.В., Марушина А.А., Лубов В.Н. О минимизации затрат на высокоэффективную диагностику аллергии у детей: анализ согласованности результатов аллергологического in vitro- и in vivo-обследования. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015, 70(6): 748-755.

10. Селимзянова Л.Р., Вишнева Е.А., Промыслова Е.А. Принципы диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей на современном этапе. Педиатрическая фармакология. 2015, 12(3): 290-295.

11. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А. Комплексный подход к оценке качества медицинской помощи в педиатрии. Педиатрическая фармакология. 2015; 12(5): 517-523.

12. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Смирнов И.В., Девяткин Д.А., Шелманов А.О., Вишнева Е.А., Антонова Е.В., Смирнов В.И. Технологии комплексного интеллектуального анализа клинических данных. Вестник Российской академии медицинских наук. 2016; 71(2): 160-171.

13. Сновская М.А., Намазова-Баранова Л.С., Кожевникова О.В., Батырова А.С., Малышев В.С., Вишнева Е.А., Алексеева А.А., Митюшин И.Л. Способ оценки сенсибилизации детей к злаковым травам при респираторной аллергии. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62(5): 300-304.

14. Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Добрынина Е.А., Алексеева А.А., Белевский А.С., Ильина Н.И., Княжеская Н.П., Курбачева О.М., Осипова Г.Л. Пилотный проект «Общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой». Первые результаты в детской группе пациентов (наблюдательная программа г. Москвы). Педиатрическая фармакология. 2017; 14(2): 80-86.

15. Белевский А.С., Вишнева Е.А., Ильина Н.И., Княжеская Н.П., Курбачева О.М., Намазова-Баранова Л.С., Осипова Г.Л. Наблюдательная программа «Общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой» (пилотный проект на примере Москвы). Практическая пульмонология. 2017; 1: 7-14.

16. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Новик Г.А., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Добрынина Е.А., Селимзянова Л.Р. Актуальная тактика ведения детей с бронхиальной астмой. Педиатрическая фармакология. 2017, 14(6): 443-458.

17. Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Добрынина Е.А., Винярская И.В., Алексеева А.А., Черников В.В., Селимзянова Л.Р. Оценка качества жизни с помощью вопросника Health Utilities Index у детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего течения на фоне лечения омализумабом. Педиатрическая фармакология. 2017, 14(5): 356-365.

18. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Добрынина Е.А., Алексеева А.А., Смирнов В.И., Левина Ю.Г., Калугина В.Г., Эфендиева К.Е., Волков К.С. Длительный курс терапии омализумабом у детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой: оценка результатов по данным локального регистра. Педиатрическая фармакология. 2018; 15(2): 149-158.

19. Shelmanov A.O., Smirnov I.V., Vishneva E.A. Information extraction from clinical texts in Russian. В сборнике: Komp'juternaja Lingvistika i Intellektual'nye Tehnologii 2015: 560-572.

20. Vishneva E., Namazova-Baranova L., Alekseeva A., Efendieva K., Tomilova A., Voznesenskaya N., Volkov K., Levina J. The dynamics of the manifestations of atopic dermatitis in severe persistent uncontrolled asthma children with omalizumab therapy. Clinical and Translational Allergy. 2015, 5; S1: 3.

21. Shelmanov A.O., Smirnov I.V., Vishneva E.A., Tarasov D.S. Deep recurrent neural networks for multiple language aspect-based sentiment analysis of user reviews. Dialogue. 2015, 1:560.

22. Namazova-Baranova L., Snovskaya M., Vishneva E., Alekseeva A., Kozhevnikova O., Batyrova A., Marushina A. The optimization of diagnosis of allergy to grass pollen in children Allergy. 2016, 71; S102: 466.

23. Namazova-Baranova L., Vishneva E., Dobrynina E., Alekseeva A., Levina J., Efendieva K., Kalugina V., Voznesenskaya N., Selimzyanova L., Promyslova E. The impact of long-term targeted therapy with omalizumab (more than 2 years) on the asthma control according to the

registry of children with uncontrolled severe persistent asthma (Russian experience). Allergy. 2017, 72, S103: 559-560.
24. Namazova-Baranova L., Vishneva E., Dobrynina E., Alekseeva A., Efendieva K., Kalugina V., Voznesenskaya N., Selimzyanova L., Promyslova E. The results of long-term dynamic monitoring of children with uncontrolled severe persistent asthma, receiving omalizumab. Allergy. 2017, 72; S103: 562-563.
25. Namazova-Baranova L., Vishneva E., Dobrynina E., Alekseeva A., Efendieva K., Antonova E., Smirnov V., Vinyarskaya I., Selimzianova L., Chemakina D., Kalugina V. The two-year therapy with omalizumab in children with severe persistent uncontrolled asthma: dynamics of quality of life. Value in Health. 2017, 20(9): A649.
26. Namazova-Baranova L., Vishneva E., Dobrynina E., Alekseeva A., Levina J., Efendieva K., Antonova E., Smirnov V., Vinyarskaya I., Chemakina D., Kalugina V. Assessment of the efficacy of the two-year treatment with omalizumab, according to the pediatric registry of the children with severe persistent uncontrolled asthma. Value in Health. 2017, 20(9): A649.
27. Vishneva E; Namazova-Baranova L; Dobrynina E; Alekseeva A; Levina J; Efendieva K; Kalugina V; Chemakina D; Selimsyanova L. The results of four-years monitoring of children receiving omalizumab with uncontrolled severe persistent asthma (according to the pediatric registry). Allergy, 2018, 73; Issue S105: 313. doi:10.1111/all.13537
28. Vishneva E; Namazova-Baranova L; Dobrynina E; Alekseeva A; Levina J; Efendieva K; Kalugina V; Chemakina D; Selimsyanova L. 4-6 years experience of targeted therapy with omalizumab in children with uncontrolled severe persistent asthma. Allergy, 2018, 73; Issue S105: 536. doi:10.1111/all.13537.
29. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Каркашадзе Г.А., Антонова Е.В., Смирнов В.И. Новые методы взаимодействия врача и пациента в достижении контроля над болезнью. Вопросы современной педиатрии. 2014, 13; S1: 54-55.
30. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Смирнов В.И., Антонова Е.В., Алексеева А.А., Добрынина Е.А. Современные возможности интернет-технологий и телемедицины в кооперации врача и пациента. Вопросы современной педиатрии. 2015, 14, S1: 31.

Список условных обозначений

АР	аллергический ринит
АСТ-тест	тест по контролю над астмой
АтД	атопический дерматит
БА	бронхиальная астма
ГИБП	генно-инженерный биологический препарат
ДДБА	длительно действующие β_2-агонисты
ИГКС	ингаляционные глюкокортикостероиды
КДБА	короткодействующие β_2-агонисты
КЖ	качество жизни
$ОФВ_1$	объем форсированного выдоха за 1 секунду
П	поллиноз
ПА	пищевая аллергия
ПСВ	пиковая скорость выдоха
ФВД	функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	форсированная жизненная ёмкость легких
ФП	флутиказона пропионат
HUI3/2	Health Utilities Index Mark 3/Mark 2 - утилитарный индекс здоровья Марк 3/Марк 2
PAQLQ(S)	Standardised Pediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire