

НОРА
Сергей Андреевич

ДИАГНОСТИКА И ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ
АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ ВИЧ- ИНФЕКЦИЕЙ
ПОСРЕДСТВОМ КОМПЬЮТЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

3.1.22 – инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого» Министерства науки и образования Российской Федерации.

Научный руководитель:

Архипов Георгий Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ

Официальные оппоненты:

Белозёров Евгений Степанович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РК, старший научный сотрудник Научно-исследовательского центра ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Воронин Евгений Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, главный врач Федерального казенного учреждения «Республиканская клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 20__ г. в _____ на заседании диссертационного совета 21.2.050.02. при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44, зал заседаний Ученого совета, ауд. 12, 6 этаж.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, и на сайте <http://1spbgnu.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 20__ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.050.02

доктор медицинских наук, профессор

Александров Альберт Леонидович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Эпидемия ВИЧ-инфекции приобретает форму сочетания коморбидных и тяжелых состояний. Несмотря на широкое применение антиретровирусной терапии (АРВТ) число новых случаев в мире остается высоким, охватывает молодую и работоспособную часть населения (Покровский В.В. 2008; Рахманова А.Г и соавт., 2009). Россия относится к территории с неблагоприятными эпидемиологическими показателями и высокой заболеваемостью населения. В общей сложности в стране заболело более 1,1 млн человек из них умерли более 240 тыс. людей в возрасте до 40 лет (Покровский В.В. 2008). Среди причин смерти на первом месте находятся СПИД-обусловленные и сопутствующие инфекционные и неинфекционные болезни различной природы, связанные с иммуносупрессией, побочными и неблагоприятными осложнениями, включая аллергические заболевания (Рассохин В.В. и соавт. 2015-2018; Азовцева О.В. и соавт. 2018). Важным аспектом изучения ситуации с ВИЧ является вопрос терапии пациентов с ВИЧ (Кравченко А.В. и соавт., 2006).

Аллергические проявления при ВИЧ-инфекции развиваются на фоне общей аллергизации населения (Федосеев Г.Б. и соавт., 2015). По данным Всемирной организации по аллергии (World Allergy Organization, WAO) до 22% взрослых и детей в различных популяциях подвержены развитию аллергических заболеваний. Среди детей школьного возраста сенсibilизация к одному или более аллергенам встречается в 40-50% случаев. Рост аллергических заболеваний в развитых странах продолжается уже более 50 лет, а число диагностированных случаев аллергии увеличивается в два раза за каждые 10 лет.

Рост числа аллергических реакций оказывает существенное влияние на качество жизни, социальные сферы и экономику здравоохранения, что становится соизмеримым с расходами на противодействие эпидемии ВИЧ-инфекции. Лечение атопических болезней как со стороны государства, так и со стороны семейного бюджета, стоит учитывать и появление новых высокотехнологичных способов диагностики и лечения, которые, с одной стороны, могут улучшить качество оказания помощи, и, с другой стороны, уменьшить экономический ущерб от атопических болезней (Blaiss M.S., 2019)

Данные затраты можно сократить на треть при условии оптимизации лечения, ранней диагностики и развития превентивной диагностики, ведь зачастую данные потери связаны с поздней диагностикой (Беляков Н.А., Рассохин В.В. 2020).

Одним из наиболее перспективных вариантов IT-решений для медицинских диагностических систем среди доступных информационных технологий являются системы поддержки принятия решений (СППР) – компьютерные автоматизированные системы, используемые помощи

специалистам в решении сложных задач. Адаптированные СППР для применения в медицинской сфере для решения диагностических (клинических) задач называются системами поддержки принятия клинического решения (СППКР) (Evans E.L. et al, 2018).

В одном из исследований (Ely J.W. et al, 2005) была продемонстрирована актуальность разработки информационных инструментов для поддержки принятия решений врачами различных специальностей. Врачи, оказывающие помощь в амбулаторных условиях, не смогли дать верные ответы на половину вопросов, возникавших в процессе работы. При этом в 1/10 случаев специалисты сомневались, что решение поставленной задачи существует, а в 1/4 случаев для решения вопросов требовалась дополнительная информация, доступ к которой у специалиста в процессе работы не всегда представляется возможным получение её в необходимые сроки.

В контексте изучения аллергических заболеваний закономерно возникает вопрос применения принципов диагностики аллергических заболеваний при наличии у пациента сложных коморбидных и полиморбидных состояний. Вопрос коморбидности ВИЧ-инфекции и аллергии представляет особый интерес ввиду недостаточного количества достоверных научных данных. Само понимание механизмов сочетания иммунопатологических состояний способно улучшить понимание отдельных особенностей течения ВИЧ-инфекции и оптимизировать существующие алгоритмы диагностики и лечения (Кравченко А.В и соавт., 2006; Getahun Z. et al, 2020). Оптимизация существующих схем лечения ВИЧ-инфекции с учетом коморбидного фона также способно снизить число лекарственно устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза, улучшить показатель приверженности пациентов к терапии, снизить показатель фармакорезистентности ВИЧ (Беляков Н. А. и соавт., 2016).

Развитие аллергических реакций у ВИЧ-инфицированных пациентов может быть связано с несколькими причинами: применение различных противовирусных препаратов (абакавир, ниверапин, атазанавир и др.), персистенцией ВИЧ в организме (специфическим триггером развития аллергии), наличием генетической предрасположенности к развитию аллергических реакций (Сизова Н.В и соавт., 2021; Borchers N.S. et al, 2021), сопутствующей глистной инвазией (Мокроносова М. А. и соавт., 2018). В контексте коморбидности ВИЧ-инфекции и аллергии важно изучить проявления лекарственной гиперчувствительности в ответ на антиретровирусную терапию (Al Soub H. et al, 2020).

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

Научная новизна

Впервые на основе современных компьютерных технологий разработана диагностическая матрица аллергических заболеваний. Создан новый программный инструмент на основе системы поддержки принятия решений (СППР) и разработанной диагностической матрицы для диагностики аллергических заболеваний с использованием современных компьютерных технологий. Была разработана база данных аллергических заболеваний и симптомов, построенная по принципу диагностической матрицы.

Достоверно была доказана связь изменения показателей иммунного статуса и риска развития аллергических реакций у ВИЧ-инфицированных пациентов. На способ диагностики аллергических заболеваний с использованием диагностической матрицы получен патент на изобретение, база данных аллергических заболеваний защищена авторским правом (свидетельство о государственной регистрации базы данных).

Теоретическая и практическая значимость работы

Проанализированы существующие IT-решения, применяемые в медицинской практике в России и за рубежом, приведена классификация основных автоматизированных систем диагностики на русском языке. Изучены ретроспективные данные литературных источников на предмет изучения развития реакций гиперчувствительности у иммунокомпрометированных лиц, в т.ч. при ВИЧ-инфекции.

Разработанная диагностическая матрица была адаптирована для скрининга аллергических заболеваний и применения в первичном звене системы здравоохранения.

Показана связь изменения показателей иммунного статуса и риска развития аллергических реакций у ВИЧ-инфицированных пациентов. На основе ретроспективного анализа и изученных сведений разработаны рекомендации для врачей.

Методология и методы исследования

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

Основные положения, выносимые на защиту

1. Текущий уровень использования компьютерных технологий в медицинских учреждениях первичного звена не позволяет в полной мере оптимизировать и автоматизировать процесс диагностики аллергических заболеваний, в том числе у больных с ВИЧ-инфекцией.

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

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

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

Степень достоверности и апробация работы

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

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу Государственного областного бюджетного учреждения здравоохранения "Новгородский центр по

профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями «Хелпер» (ГБОУЗ «Центр Хелпер»), а также в учебный процесс кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней института медицинского образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого» (ФГБОУ ВО НовГУ).

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

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

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

Личный вклад автора

Тема диссертационного исследования, постановка цели и задач были согласованы с научным руководителем. Анализ литературных источников, отбор пациентов осуществлялись автором работы самостоятельно. Разработка базы данных, статистический анализ, визуализация результатов выполнены диссертантом самостоятельно. Разработка СППР осуществлена при поддержке лаборатории медицинской информатики ФГБОУ ВО НовГУ по техническому заданию, разработанному диссертантом.

Объем и структура диссертации

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для первичного отбора наличия аллергических событий было рассмотрено 1020 зарегистрированных случаев ВИЧ-инфицирования среди жителей Великого Новгорода и Новгородской области. Сведения об отягощенном аллергоанамнезе указаны в 121 случае из 1020. Таким образом, можно сделать вывод о том, что аллергические заболевания среди ВИЧ-позитивных пациентов встречаются в 12% случаев. В дальнейшем анализе учитывались этиология аллергического заболевания, вирусная нагрузка (копий РНК/мл плазмы) и данные иммунного статуса пациентов (показатели уровней CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ лимфоцитов, индекса CD4/CD8, общего числа лимфоцитов, эозинофилов и базофилов). В соответствии с показателем вирусной нагрузки были выделены две группы пациентов: со значением вирусной нагрузки более 250 копий/мл (определяемая вирусная нагрузка), и менее 250 копий/мл (неопределяемая вирусная нагрузка).

Для изучения особенностей протекания аллергических реакций у ВИЧ-инфицированных пациентов использовались данные первичной документации (учётная форма №025/у) пациентов ГОБУЗ «Центр Хелпер».

Учтена информация об отягощенном аллергоанамнезе, полученная со слов пациентов и по результатам осмотра врача-аллерголога. Дополнительными параметрами анализа являлись данные лабораторных исследований: молекулярно-биологического исследования плазмы крови на количественное содержание РНК вируса иммунодефицита человека типа-1 (HIV-1) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); оценка иммунного статуса (показатели абсолютного и относительного содержания лимфоцитов, Т-хелперов с фенотипом CD3+CD4+, Т-цитотоксических клеток с фенотипом CD3+CD8+, иммунорегуляторный индекс CD4/CD8, содержание эозинофилов, базофилов). В ходе проведения диссертационного исследования была разработана анкета, предназначенная для оценки состояния пациентов с симптомами аллергических заболеваний. Разработанная анкета преследует две цели: оценка состояния пациентов для дальнейшей диагностики с использованием методики диагностической матрицы (преддиагностика) и отбор

пациентов для создания когорт с целью дальнейшего изучения аллергических заболеваний молекулярно-генетическими методами. Хотя настоящая диссертационная работа не предполагает молекулярно-генетического исследования пациентов с аллергическими заболеваниями, однако она предоставляет важные инструменты и методики для их проведения.

Для создания опросника использовались вопросы из опросника ISAAC, адаптированные для взрослого контингента пациентов. Также использовались критерии UK Working Party в вопросах, характеризующих развитие у пациентов атопического дерматита. Часть вопросов UK Working Party также ссылается на инструменты ISAAC, в связи с чем в настоящей работе указаны и используются оба источника.

Одним из основных методов, использованных в диссертационной работе, является метод, основанный на принципе диагностической матрицы, ранее использованной для диагностики кардиологических состояний (Гаевский Ю.Г. и др., 2018).

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

СППР в широком смысле слова представляет собой компьютерную автоматизированную систему, предназначенную для помощи людям в решении сложных ситуаций. В настоящей работе за основу взята система поддержки принятия клинического решения. СППКР представлена двумя базовыми компонентами: базой данных и экспертной системой. База данных предназначена для систематизации медицинских знаний и их использования в экспертной системе. Экспертная система необходима для работы с базой данных при использовании определенных алгоритмов для оптимизации диагностического поиска. СППР разрабатывалась для решения клинических и лабораторных задач при диагностике аллергических заболеваний.

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

Разработанный в ходе диссертационного исследования способ диагностики аллергических заболеваний на основе принципа диагностической матрицы защищен авторским правом, получен патент на изобретение (Патент № 2720900 С2 Российская Федерация, МПК G16C 20/50. Способ диагностики аллергических заболеваний: № 2018136011: заявл. 11.10.2018 : опубл. 14.05.2020 / Г. С. Архипов, В. А. Макаров, С. А. Нора, И. В. Смирнова ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого"). Принципы диагностики строятся на запатентованной модели исследования по принципу диагностической матрицы. На начальном этапе

диагностики осуществляется опрос и осмотр пациента с целью выявить отдельные (значимые для диагностики) симптомы. На следующем этапе (дополнительный этап) происходит уточнение сведений для дифференциальной диагностики и, при необходимости, дополнительное физикальное, лабораторное, инструментальное или специальное обследование пациента. На заключительном этапе осуществляется уточнение диагноза путем проверки дополнительных симптомов.

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

$$\text{ОП} = \frac{(N_1 - N_2)}{N_2} \times 100\%, \quad (1)$$

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

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

$$\text{СП} = \frac{(\text{ОП}_1 + \text{ОП}_2 + \dots + \text{ОП}_n)}{n}, \quad (2)$$

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

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

Также в ходе исследования были обобщены сведения о нежелательных побочных реакциях при приеме ВИЧ-инфицированными пациентами препаратов для высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ). Были приведены данные не только настоящей диссертационной работы, но и данные метаанализа по изучаемой проблеме.

Результаты собственных исследований

Инфекционные заболевания имеют множество проявлений, и выявление наиболее простого пути для выявления данного типа патологии является актуальной проблемой. Дальнейшее расширение возможностей СППР будет способствовать общей эффективности оказания медицинской помощи.

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

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

В ходе реализации диссертационной работы была создана база данных аллергических заболеваний (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2018621045 Российская Федерация. База данных аллергических заболеваний для программного комплекса КардиоДиагноз : № 2018620648 : заявл. 22.05.2018 : опубл. 10.07.2018 / С. А. Нора, Г. С. Архипов, И. В. Смирнова; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого»). Для данной базы данных была создана программа на основе СППР.

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

Разработанная база данных представлена диагностической матрицей. Пример построения диагностической матрицы приведен в таблице 1. Сама матрица представляет собой таблицу, в строках которой указаны симптомы, а в столбцах приводятся заболевания. При пересечении заболевания и симптома проставляется индексное значение, соответствующее уровню достоверности конкретного симптома определенному заболеванию. Всего возможно 3 варианта индексации: «Д», «МБ» и «Н». Индекс «Д» ставится тогда, когда указанный симптом всегда встречается при указанном заболевании. Зачастую такие симптомы являются патогномичными и позволяют с высокой долей достоверности определить природу патологического процесса. Индекс «МБ» характеризует симптом, который может присутствовать при данном заболевании, но его наличие не является обязательным. К таким симптомам относятся, например, общеклинические признаки. Индекс «Н» присваивается симптомам, которые никогда не встречаются при выбранном заболевании.

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

Сложность симптома устанавливается в соответствии со временем, необходимым на проверку данного симптома. Так, сбор и уточнение данных анамнеза занимает меньше времени, чем проведение специфического обследования на IgE антитела. Стоимость указывается в условных единицах. Данная характеристика предназначена для приблизительной оценки финансовых

затрат на проверку симптома. При учете стоимости проверки симптома учитывается разница в проверке более дорогого и более дешевого симптома. Алгоритмы СППР ориентируются прежде всего на те симптомы, которые проще и дешевле проверить.

Таблица 1 – Схема построения диагностической матрицы, используемой в разработанной базе данных

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

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

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

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

Подобные базы данных требуют регулярного обновления. База данных постоянно обновляется последними клиническими рекомендациями и сведениями из литературных источников. Также для внесения изменений в базу данных предусмотрено наличие специального интерфейса, позволяющего практикующему специалисту самостоятельно вносить необходимые дополнения и корректировки.

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

В ходе диссертационного исследования были изучены данные Новгородской области по диагностированным случаям аллергических заболеваний (по данным анализа ГОБУЗ «Новгородская областная клиническая больница»). За период 2014-2021 гг в Новгородской области отмечается рост числа диагностированных случаев отдельных аллергических заболеваний. Так, средний темп прироста диагностированных случаев круглогодичного аллергического ринита составил 38%, хронической крапивницы – 13,5%. При этом отмечались значительные колебания числа диагностированных случаев в разные годы изучаемого периода.

Отдельные аллергические заболевания в Новгородской области за изучаемый период характеризуется снижением числа диагностированных случаев при оценке показателя среднего темпа роста (снижения). Средний темп снижения диагностированных случаев поллиноза составил 3% в год, бронхиальной астмы – 21,6%, атопического дерматита – 5%, ангионевротического отека – 12,5%. Данные значения связаны с наличием стандартизированных оптимизированных подходов к диагностике, в том числе с использованием современных компьютерных технологий и наличием эффективных схем лечения.

Указанные сведения говорят о важности оптимизации диагностических процессов с использованием компьютерных технологий в Новгородской области. Высокий уровень стандартизации, снижение риска диагностических ошибок, оптимизация и персонализация лечения должны быть приоритетными процессами при разработке новых IT-решений для медицинской сферы. Алгоритм исследования приведен на рисунке 1.

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

Из числа ВИЧ-инфицированных пациентов с зафиксированными случаями аллергических реакций было сформировано 2 группы. К первой группе (n=35) были отнесены пациенты, имеющие аллергические проявления в анамнезе и с высокой вирусной нагрузкой по данным количественного теста ПЦР (более 250 копий/мл). Ко второй группе (n=86) отнесены пациенты с аллергическими реакциями в анамнезе и неопределяемой вирусной нагрузкой (менее 250 копий/мл).

Анализ данных выборок по критерию χ^2 Пирсона по факту наличия у испытуемых в анамнезе аллергических реакций на лекарственные препараты (лекарственная аллергия) показал статистически значимую ($p < 0,012$) взаимосвязь между высокой вирусной нагрузкой и развитием лекарственной аллергии у ВИЧ-инфицированных пациентов с выявленной алергопатологией. Такие результаты, по мнению авторов, свидетельствуют о низком уровне приверженности пациентов с аллергическими реакциями на лекарственные препараты к проводимой терапии, что и приводит к повышению вирусной нагрузки. При анализе не учитывались гендерные и возрастные характеристики.

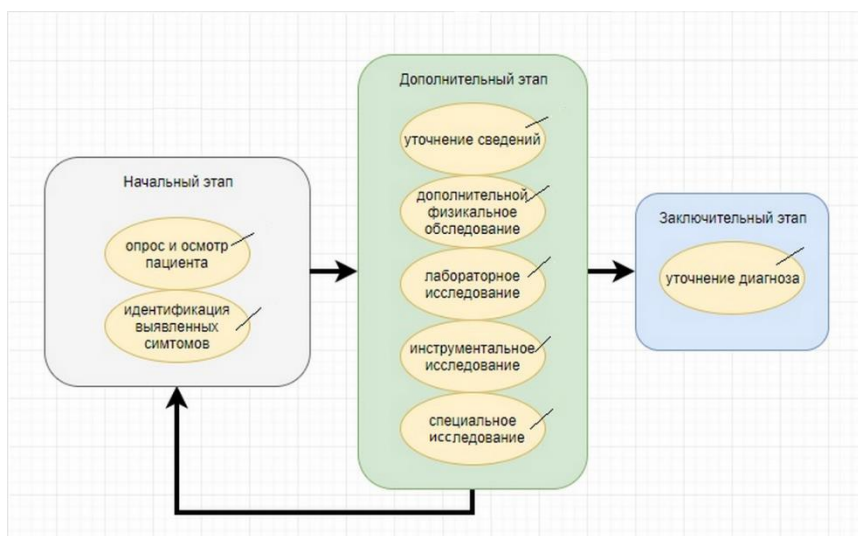


Рисунок 1. Алгоритм диагностики аллергических заболеваний с использованием диагностической матрицы и СППР

Среди испытуемых с лекарственной аллергией зафиксированы аллергические реакции на следующие лекарственные препараты: антибиотики (45%), антигистаминные препараты (4,8%), местные анестетики (50%), препараты антиретровирусной терапии (8%). Среди препаратов антиретровирусной терапии реакции гиперчувствительности вызывали группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ламивудин, абакавир), ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (эфавиренз, невирапин), ингибиторов протеазы (лопинавир\ритонавир).

Также были изучены показатели иммунного статуса пациентов (таблица 2). В группу 1 были включены пациенты с лекарственной аллергией, в группу 2 – пациенты без лекарственной аллергии. Были изучены показатели: вирусная нагрузка (ВН), относительное количество CD3+ клеток (Т-лимфоцитов), относительное количество Т-хелперов (CD3+CD4+), относительное количество Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+), иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8), а также относительное содержание эозинофилов (Э), базофилов (Б), лимфоцитов (Л). В выделенных группах не было выявлено статистически значимых (критерий Стьюдента, t) изменений показателей иммунного статуса ($p > 0,05$ во всех случаях). В связи с этим можно

заключить, что у ВИЧ-инфицированных пациентов с лекарственной аллергией среди изучаемых показателей иммунного статуса не выявлено специфических маркеров, позволяющих определить предрасположенность к развитию аллергических реакций на лекарственные препараты.

Таблица 2 – Показатели иммунного статуса в исследуемых группах с учетом наличия симптомов лекарственной аллергии

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

Дальнейший анализ пациентов с лекарственной аллергией и с разным уровнем вирусной нагрузки (таблица 3) показал статистически значимые результаты. Так, уровень CD3+ клеток (Т-лимфоцитов) у пациентов с лекарственной аллергией и определяемой вирусной нагрузкой оказался значимо выше, чем у пациентов с лекарственной аллергией и неопределяемой вирусной нагрузкой (значения M±m 83.75±1.81 и 76.89±1.25 клеток соответственно, p < 0,003). Такое явление может быть связано с преобладанием клеточного звена иммунитета над гуморальным у пациентов с лекарственной аллергией. Данный аспект требует дальнейшего изучения с использованием молекулярно-генетических и иммуногенетических методов.

Таблица 3 – Показатели иммунного статуса в исследуемых группах с учетом наличия симптомов лекарственной аллергии и уровня вирусной нагрузки

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

Изучение аллергических реакций у ВИЧ-инфицированных имеет важное клиническое значение. Распространение знаний о механизмах развития аллергии в сочетании с ВИЧ-инфекцией может способствовать усовершенствованию существующих методов диагностики и схем лечения. Эффективная терапия должна строиться с учетом особенностей иммунологических

показателей: снижения уровня CD4⁺-лимфоцитов, повышения CD8⁺-лимфоцитов, лимфоцитоза. Знание перекрестных реакций поможет избежать реакций гиперчувствительности при приеме препаратов АРВТ пациентом с ВИЧ.

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

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

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

ВЫВОДЫ

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

2. Высокая частота встречаемости аллергических заболеваний и их возникновение у иммунокомпromетированных (12% случаев) больных усложняют процесс диагностики и подбора оптимизированной терапии, что требует разработки и внедрения новых высокотехнологичных

способов диагностики и их автоматизации, а также проведения скрининга, в том числе для обеспечения раннего превентивного выявления аллергических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов.

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

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

Достоверно установлена связь вирусной нагрузки и содержания CD3+ клеток в крови ВИЧ-инфицированных пациентов с лекарственной аллергией ($p < 0,003$). Повышение числа CD3+ клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов с лекарственной аллергией свидетельствует о преобладании клеточного звена иммунитета.

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При диагностике аллергических заболеваний можно использовать СППКР (принцип диагностической матрицы) для помощи в принятии диагностических решений при появлении сложных случаев. При первичной диагностике использование СППКР позволяет снизить число врачебных ошибок, также возможно использование данного инструмента для скрининга аллергических заболеваний и превентивной диагностики (рисунок 1).

2. При оценке риска развития аллергии у ВИЧ-инфицированных пациентов возможно использование СППКР. Также следует учитывать данные иммунного статуса и аллергологического анамнеза пациента.

3. В большинстве случаев при легкой и средней степени тяжести аллергических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов в ответ на прием препаратов ВААРТ не требуется отмены или замены препарата, однако следует учитывать риск снижения приверженности пациента к проводимой терапии.

4. При диагностике аллергических заболеваний следует учитывать иммунные и инфекционные факторы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Нора, С. А. Автоматизированный подход к диагностике аллергических заболеваний с использованием систем поддержки принятия решений / С. А. Нора, И. В. Смирнова, Г. С. Архипов // Актуальные вопросы фундаментальной, клинической медицины и фармации : Сборник научных статей по материалам научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию Института медицинского образования Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород, 26–27 октября 2018 года / Под редакцией В.Р. Вебера, Р.А. Сулиманова. – Великий Новгород: Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, 2018. – С. 226-229.
2. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2018621045 Российская Федерация. База данных аллергических заболеваний для программного комплекса КардиоДиагноз : № 2018620648 : заявл. 22.05.2018 : опубл. 10.07.2018 / С. А. Нора, Г. С. Архипов, И. В. Смирнова ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого».**
3. Нора, С. А. Алгоритм изучения молекулярно-генетических факторов развития аллергических реакций в ответ на антиретровирусную терапию / С. А. Нора, Г. С. Архипов // Актуальные проблемы современной медицины : сборник научных статей по материалам XXVI научно-практической конференции сотрудников и студентов Института медицинского образования Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород, 08–13 апреля 2019 года. – Великий Новгород: Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, 2019. – С. 160-163.
4. Иллюминарская, В. А. Изучение структуры аллергических заболеваний и применяемых методов лечения в Новгородской области / В. А. Иллюминарская, А. С. Ярквая, С. А. Нора // Молодежь и медицинская наука : Статьи VI Всероссийской межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, Тверь, 22 ноября 2018 года / Редколлегия: М.Н. Калинкин [и др.]. – Тверь: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Тверская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019. – С. 153-155.
5. Нора, С. А. Роль микробиотического фактора в развитии аллергических заболеваний (по данным метаанализа) / С. А. Нора, И. Г. Кропачев, Г. С. Архипов // Вестник Новгородского государственного университета. – 2020. – № 3(119). – С. 52-55. – DOI 10.34680/2076-8052.2020.3(119).52-55.

6. Нора, С. А. Система поддержки принятия решений в клинической и лабораторной диагностике аллергических и инфекционных заболеваний (по данным метаанализа и собственных данных) / С. А. Нора, Г. С. Архипов // Вестник Новгородского государственного университета. – 2020. – № 1(117). – С. 85-89. – DOI 10.34680/2076-8052.2020.1(117).85-89.
7. Нора, С. А. Анализ существующих способов автоматизации диагностического и лечебного процесса программными методами (по данным метаанализа) / С. А. Нора, Г. С. Архипов, Е. И. Архипова // Актуальные вопросы фундаментальной, клинической медицины и фармации : Сборник научных статей по материалам Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию образования клинических кафедр Института медицинского образования Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород, 28–29 ноября 2019 года / Под редакцией В.Р. Вебера, Р.А. Сулиманова. – Великий Новгород: Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, 2020. – С. 64-69. – DOI 10.34680/978-5-89896-733-8/2020.medicine.09.
8. Аллергические заболевания: современное состояние проблемы / С. А. Нора, Г. С. Архипов, И. Г. Кропачев, Н. Н. Никитина // Актуальные вопросы социально значимых инфекционных и паразитарных заболеваний : Материалы 20-й Российско-Итальянской конференции, Великий Новгород, 17–18 сентября 2020 года. – Великий Новгород: Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, 2020. – С. 34-36. – DOI 10.34680/978-5-89896-671-3/2020.infection.09.
9. Изучение микробиоты как фактора развития аллергии / С. А. Нора, Г. С. Архипов, И. Г. Кропачев, Н. Н. Никитина // Актуальные вопросы социально значимых инфекционных и паразитарных заболеваний : Материалы 20-й Российско-Итальянской конференции, Великий Новгород, 17–18 сентября 2020 года. – Великий Новгород: Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, 2020. – С. 31-33. – DOI 10.34680/978-5-89896-671-3/2020.infection.08.
- 10. Патент № 2720900 С2 Российская Федерация, МПК G16C 20/50. Способ диагностики аллергических заболеваний : № 2018136011 : заявл. 11.10.2018 : опубл. 14.05.2020 / Г. С. Архипов, В. А. Макаров, С. А. Нора, И. В. Смирнова ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого".**
11. Роль аллергозов в диагностике и лечении ВИЧ-инфекции (по данным метаанализа) / С. А. Нора, Г. С. Архипов, И. Г. Кропачев, Е. И. Архипова // Вестник Новгородского государственного университета. – 2021. – № 1(122). – С. 67-70. – DOI 10.34680/2076-8052.2021.1(122).67-70.

12. Иммуногенетические особенности коморбидности ВИЧ-инфекции и аллергии / С. А. Нора, Г. С. Архипов, Е. И. Архипова, Н. Н. Никитина // Казанский медицинский журнал. – 2021. – Т. 102. – № 6. – С. 887-892. – DOI 10.17816/КМЖ2021-887.
13. Изучение показателей иммунного статуса у ВИЧ-инфицированных пациентов с сочетанной аллергической патологией / С. А. Нора, Г. С. Архипов, Е. И. Архипова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2021. – Т. 102. – № 6. – С. 821-826. – DOI 10.17816/КМЖ2021-821.
14. ВИЧ-инфекция и аллергозы: ретроспективный анализ коморбидности на территории Новгородской области / Н. С. Семенова, А. В. Шабанова, С. А. Нора, Т. С. Трофимова // Вестник Новгородского государственного университета. – 2022. – № 1(126). – С. 34-37. – DOI 10.34680/2076-8052.2022.1(126).34-37.
15. Нора С. А., Архипов Г. С. Диагностика аллергических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов с применением компьютерных технологий. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2022;14(1):121-127. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-1-121-127>
16. Naumov A, Ushakov E, Ivanov A, Midiber K, Khovanskaya T, Konyukova A, Vishnyakova P, Nora S, Mikhaleva L, Fatkhudinov T, Karpulevich E. EndoNuke: Nuclei Detection Dataset for Estrogen and Progesterone Stained IHC Endometrium Scans. Data. 2022; 7(6):75. <https://doi.org/10.3390/data7060075>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРВТ	- антиретровирусная терапия
БААРТ	- высокоактивная антиретровирусная терапия
ВИЧ	- вирус иммунодефицита человека
МКБ-10	- международная классификация болезней 10-го пересмотра
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
РНК	- рибонуклеиновая кислота
СПИД	- синдром приобретенного иммунодефицита
СППР	- система поддержки принятия решений
СППКР	- система поддержки принятия клинических решений
HIV-1	- human immunodeficiency virus type 1
ISAAC	- International Study of Asthma and Allergies in Childhood
IT	- information technology
WAO	- World Allergy Organization