

МОДЕЛЬ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МАТЕМАТИЧЕСКИЙ МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОЙ ПРОВОДИМОСТИ В СЕМЬЯХ Г. КРАСНОЯРСКА

Никулина С. Ю., Чернова А. А., Шульман В. А., Верещагина Т. Д., Чернов В. Н.

Цель. Прогнозирование возникновения нарушений внутрижелудочковой проводимости с помощью метода множественной логистической регрессии для осуществления ранней диагностики, первичной профилактики и персонализированного подхода к лечению.

Материал и методы. Всем пробандам с нарушениями сердечной проводимости и их родственникам было проведено клинко-инструментальное исследование по следующей программе: клинический осмотр, электрокардиография, эхокардиография, холтеровское мониторирование, велоэргометрия, генеалогические и молекулярно-генетические исследования. Для дифференциального диагноза между первичными и вторичными формами нарушений сердечного ритма и проводимости пробандам и их родственникам по показаниям проводилась КАГ (коронароангиография) и сцинтиграфия миокарда.

Результаты. Нами представлена инновационная методика оценки риска развития нарушений сердечной проводимости, таких как ПБПНПГ и ПБЛНПГ. Это — математическая модель прогнозирования нарушений сердечной проводимости в семьях г. Красноярск. Для прогнозирования уровня детерминации ПБПНПГ получена логистическая регрессионная модель. Мера определенности ПБПНПГ — 28,0%

Для прогнозирования меры детерминации ПБЛНПГ получена логистическая регрессионная модель. Уровень детерминации для ПБЛНПГ — 29,0%.

Заключение. Логистическая регрессионная модель прогнозирования нарушений сердечной проводимости является дополнительным математическим методом прогноза уровня детерминации нарушений сердечной проводимости в семьях. В практическом плане, родственники больных с нарушениями сердечной проводимости являются опасными в отношении развития данных патологий проводящей системы сердца, т.к. данная патология имеет генетическую детерминированность и четко прослеживается в семьях с моногенным типом наследования. Прогнозирование этих заболеваний в семьях с помощью компьютерных технологий позволит осуществить ранний этап первичной профилактики для предотвращения заболеваемости.

Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 46–52
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-46-52

Ключевые слова: нарушения сердечной проводимости, уровень детерминации, полная блокада правой ножки пучка Гиса, полная блокада левой ножки пучка Гиса.

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия.

Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1, Чернова А. А.* — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №1, Шульман В. А. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1, Верещагина Т. Д. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1, Чернов В. Н. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №1.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
anechkachernova@yandex.ru

ADRA2B — (alpha-2B adrenergic receptor) ген альфа2бета-адренорецептора, AG — (Adenin/Guanin) однонуклеотидный полиморфизм аденин/гуанин, Cx 40 — (Connexin 40) ген коннексина 40, MONICA — проект Всемирной Организации Здравоохранения "Мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний", NOS3 — (nitric oxide synthase 3) ген эндотелиальной синтазы окиси азота, OR — odds ratio) относительный риск, SCN5A — (sodium channel N5A) ген натриевых сердечных каналов типа 5, ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 11.09.2014
Рецензия получена 15.09.2014
Принята к публикации 22.09.2014

FORECASTING OF CCD IN FAMILIES BY MEANS OF A METHOD OF LOGISTIC REGRESSION IN KRASNOYARSK

Nikulina S. Yu., Chernova A. A., Shulman V. A., Vereshchagina T. D., Chernov V. N.

Aim. Forecasting of emergence of cardiac conduction defects (CCD) by means of a method of multiple logistic regression for implementation of early diagnostics, primary prevention and the personified approach to treatment.

Material and methods. To all probands with CCD and to their relatives clinic-instrumental research on the following program was conducted: clinical examination, electrocardiography, echocardiography, Holter monitoring, stress-test, genealogical and molecular and genetic researches. For the differential diagnosis between primary and secondary CCD to probands and their relatives according to indications coronarography and an isotope scanning was carried out. According to design of research, it was selected 81 probands with CCD (26 families with RBBB (right bundle branch block) and 55 families with LBBB (left bundle branch block). Patients were subdivided into 2 subgroups: 1 subgroup — 61 patients from idiopathic RBBB (26 probands and 35 sick relatives with RBBB); The 2nd subgroup — 121 patients with idiopathic LBBB (55 probands and 66 sick relatives with LBBB);

Results. We presented an innovative technique of an assessment of risk of development of CCD, such as RBBB and LBBB. This mathematical model of forecasting of CCD in families of Krasnoyarsk. For forecasting of level of determination of RBBB the logistic regression model expressed by the following equation was received. Measure of definiteness of RBBB — 28,0%.

For forecasting of a measure of determination of LBBB the logistic regression model expressed by the following equation was received. Determination level for LBBB — 29,0%.

Conclusion. The logistic regression model of forecasting of CCD is an additional mathematical method of the forecast of level of CCD in families. It is on the practical level important that relatives of patients with CCD are truly threatened concerning development of these pathologies of carrying-out system of heart since this pathology has genetic determinacy and is accurately traced in families with monogenic type of inheritance. It is necessary to emphasize that as emergence of a disease is caused by a complex of hereditary and environmental factors, existence of genetic predisposition at an individual isn't fatal inevitability of his incidence. Therefore forecasting of these diseases in families by means of computer technologies will allow to carry out an early stage of primary prevention for incidence prevention.

Russ J Cardiol 2014, 10 (114): 46–52
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-46-52

Key words: CCD, determination level, RBBB, LBBB.

SBEI HPE Krasnoyarsk State Medical University n.a. prof. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk; Russia.

Проблема своевременного и адекватного лечения нарушений сердечного ритма и проводимости остро стоит не только в России, но и во всем мире, так как во многих случаях именно эта патология снижает качество жизни больных, а также становится одной из главных причин смерти страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, внезапная сердечная смерть в результате жизнеугрожающих аритмий уносит более 3 млн. жизней в год на нашей планете. Нарушения ритма и проводимости сердца занимают одно из первых мест в структуре сердечно-сосудистой патологии и проявляются как осложнения при структурно-функциональных нарушениях сердца, так и как самостоятельные нозологические формы. Поэтому изучение новых подходов к ранней диагностике нарушений сердечной проводимости с использованием генетических и компьютерных технологий является актуальным в современной аритмологии [1].

Одним из новых и перспективных подходов к диагностике и лечению больных с нарушениями сердечной проводимости является использование методов молекулярной генетики, ориентированных на выявление и оценку генетического риска, и прогнозирование их возникновения до их клинических проявлений. Однако изучение молекулярно-генетических нарушений при нарушениях сердечной проводимости стало возможным лишь в последние годы. Полученные результаты уже проведенных исследований в этой области свидетельствуют о многообразии полиморфных аллельных вариантов генов и их сочетаний у различных больных с нарушениями сердечной проводимости [2]. Это подтверждает мультифакторность патогенеза данных патологий с позиций генетической детерминированности и определяет необходимость дальнейшего изучения полиморфных аллельных вариантов генов-кандидатов, имеющих отношение к структурным и функциональным нарушениям в сердце и индуцирующих развитие и прогрессирование нарушений сердечной проводимости для выделения подгрупп больных, у которых вклад генетических нарушений в возникновение заболевания максимальный [3].

Понимание генетической природы и использование математических методов прогнозирования нарушений сердечной проводимости и факторов формирования данных патологий представляется актуальным для выделения среди больных групп высокого риска и осуществления мер целенаправленной профилактики и применения персонализированного лечения [4].

Прогнозирование возникновения нарушений внутрижелудочковой проводимости с помощью метода множественной логистической регрессии для осуществления ранней диагностики, первичной профилактики и персонализированного подхода к лечению является целью данного исследования.

Материал и методы

Проведено обследование 81 семьи с идиопатическими нарушениями сердечной проводимости. Больные и их родственники активно посещались на дому с последующим вызовом в кардиологическое отделение №2 и отделение ультразвуковой и функциональной диагностики КГБУЗ КМКБ № 20 им. И. С. Берзона г. Красноярск. Основным критерием включения в основную группу являлся подтвержденный диагноз идиопатического нарушения сердечного ритма и проводимости и I-III степень родства по отношению к пробанду.

Критерии отбора в основную группу: 1) наличие подтвержденного диагноза идиопатических нарушений сердечной проводимости (полная блокада правой ножки пучка Гиса (ПБПНПГ), полная блокада левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) у пробанда; 2) родственники пробанда I-III степени родства с подтвержденным диагнозом нарушений сердечного ритма и проводимости (ПБПНПГ, ПБЛНПГ); 3) родственники пробанда I-III степени родства без нарушений сердечного ритма и проводимости; 4) место основного проживания — г. Красноярск; 5) способность больного выполнять необходимые процедуры; 6) подписание информированного согласия на исследование.

Критерии исключения: 1) больные с неуточненным диагнозом идиопатических нарушений сердечного ритма и проводимости у пробанда; 2) вторичный характер нарушений сердечного ритма и проводимости у пробанда; 3) жители, проживающие вне г. Красноярск; 4) пациенты, не способные выполнять необходимые процедуры; 5) отказ от включения в исследование.

Согласно критериям включения и исключения, был отобран 81 пробанд с различными внутрижелудочковыми нарушениями проводимости (26 семей с ПБПНПГ и 55 семей с ПБЛНПГ). Пробанды и их родственники активно посещались на дому с последующим комплексным обследованием в кардиологическом отделении №2 и отделении ультразвуковой и функциональной диагностики КГБУЗ КМКБ № 20 им. И. С. Берзона г. Красноярск.

Согласно цели и задачам исследования больные с идиопатическими нарушениями сердечного ритма и проводимости были подразделены на 2 подгруппы: 1 подгруппа — 61 больной с идиопатической ПБПНПГ (26 пробандов и 35 больных родственников с ПБПНПГ); 2 подгруппа — 121 больной с идиопатическими ПБЛНПГ (55 пробандов и 66 больных родственников с ПБЛНПГ);

В таблице 1 представлен возраст членов семей с пробандами, имеющими ПБПНПГ (1 подгруппа). Данные пробанды имеют как родственников с конкордантной патологией, так и здоровых родственников I-III степени родства. Количество больных род-

Таблица 1

Половозрастная характеристика семей с пробандами с ПБЛНПГ

Группы	Пол	Семьи с ПБЛНПГ (n=26)			
		Количество, n	M±σ	Min-max	[Me; Q ₂₅ -Q ₇₅]
Вся группа (больные и здоровые родственники)	Мужчины	n=47	31,06±17,49	5-72	25 [19; 40]
	Женщины	n=60	35,95±16,61	5-77	35 [22,25; 47]
	Суммарно	n=107	33,8±17,09	5-77	30 [21; 47]
Больные родственники	Мужчины	n=19	35,32±17,05	13-61	29 [21; 55]
	Женщины	n=16	27,69±13,07	5-48	25,5 [18,5; 38,75]
	Суммарно	n=35	31,83±15,62	5-61	27 [20; 47]
Здоровые родственники	Мужчины	n=28	28,18±17,49	5-72	24 [16,75; 37,5]
	Женщины	n=44	38,95±16,86	6-77	35,5 [24,75; 52,75]
	Суммарно	n=72	34,76±17,79	5-77	33,5 [21,25; 46,75]

Таблица 2

Половозрастная характеристика семей с пробандами с ПБЛНПГ

Группы	Пол	Семьи с ПБЛНПГ (n=55)			
		Количество, n	M±σ	Min-max	[Me; Q ₂₅ -Q ₇₅]
Вся группа (больные и здоровые родственники)	Мужчины	n=70	30,76±18,29	3-76	27,5 [15,75; 45]
	Женщины	n=81	35,96±18,53	3-82	33 [23; 46,5]
	Суммарно	n=151	33,55±18,54	3-82	37 [21; 54]
Больные родственники	Мужчины	n=33	35,79±17,51	7-76	34 [22; 44,5]
	Женщины	n=33	40,64±20,51	4-74	37 [27; 56,5]
	Суммарно	n=66	38,21±19,07	4-76	34,5 [22,75; 53,25]
Здоровые родственники	Мужчины	n=37	26,27±18,04	3-57	23 [10,5; 45]
	Женщины	n=48	32,85±16,49	3-82	33 [19,5; 43]
	Суммарно	n=85	29,93±17,83	3-82	28 [15; 44]

ственников составило 35 человек, из них 19 — мужчины, 16 — женщин. Количество здоровых родственников в данной подгруппе — 72 человека; из них мужчин — 28 человек, 44 — женщины.

В таблице 2 представлен возраст членов семей с пробандами, имеющими ПБЛНПГ (2-я подгруппа). Пробанды с ПБЛНПГ имеют как больных, так и здоровых родственников I-III степени родства. Количество больных родственников составило 66 человек, из них половина мужчины, половина — женщины. Количество здоровых родственников в данной подгруппе — 86 человек, из них мужчин — 37 человек, женщин — 49 человек.

Всем обследуемым был проведен молекулярно-генетический анализ. Молекулярно-генетические исследования проведены на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН (г. Новосибирск). При оценке полиморфных аллельных вариантов изучаемых генов у больных с нарушениями сердечного ритма и проводимости, их родственников в качестве контроля использовали популяционную выборку здоровых лиц, жителей Октябрьского района г. Новосибирска, n=1485, медиана возраста — 37,0 лет [17,0; 54,0],

обследованных в рамках международного проекта ВОЗ “MONICA” (Мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний). Основные скрининговые обследования по проекту MONICA проводили следующими методами выявления сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска: измерение артериального давления, антропометрия (рост, масса тела), социально-демографические характеристики, опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической активности, оценка липидного состава крови (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), опрос для выявления стенокардии напряжения (по методике Rose), регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях с оценкой по Миннесотскому коду. Данные генотипирования предоставлены НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН (г. Новосибирск) и получены в рамках договора о сотрудничестве от 01.12.2008г. Выделение ДНК проводилось из лейкоцитов периферической крови по стандартной методике. Изучение полиморфных вариантов исследуемых генов проводили с помощью амплификации соответствующих участков генома методом ПЦР, используя структуру праймеров и пара-

метры температурных циклов, описанных в литературе [5, 6].

При статистической обработке материала использовали стандартный алгоритм статистических процедур [7], при этом методы статистической обработки применялись в зависимости от характера учетных признаков и числа групп сравнения. Для определения характера распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро-Уилкса. При отсутствии нормального распределения описательная статистика представлена в виде медианы и перцентелей. Для определения значимости различий при множественном сравнении применяли критерий Крускала-Уоллиса, для попарного сравнения — критерий Манна-Уитни. При нормальном распределении показателей использована описательная статистика, представленная в виде среднего значения и стандартного отклонения. Достоверность различий нормально распределенных показателей в сравниваемых группах определялась с использованием критерия Стьюдента (t -критерия).

Качественные критерии представлены в виде процентных долей со стандартной ошибкой доли. Для определения статистической значимости отличий между качественными признаками применяли критерий хи-квадрат (χ^2). Если ожидаемые частоты были менее 5, то использовался точный критерий Фишера. Сила связи между изученными признаками определялась при помощи критерия корреляции Пирсона, а при непараметрическом распределении — Спирмена. Различия в распределении частот аллелей и генотипов изучаемых генов между группами оценивали посредством критерия χ^2 . Когда объем выборки не превышал 5 случаев, применяли критерий Фишера. Относительный риск (OR — odds ratio) заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ — odd ratio). Подсчитывали ОШ по формуле: $ОШ = (a \times d) / (b \times c)$, где a — частота аллеля (генотипа) в выборке больных, b — частота аллеля (генотипа) в контрольной группе, c — сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке больных, d — сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке. ОШ указан с 95%-ным доверительным интервалом (Confidence interval CI) [8]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ “Excel”, “Statistica for Windows 6.0” и “SPSS 13”.

Репрезентативность выборки: объем выборки определялся по стандартной формуле [9]:

$$n = \frac{t^2 \times p \times q}{\Delta^2},$$

где: p — величина показателя изучаемого признака; q — $(100 - p)$; t — доверительный коэффициент, показывающий, какова вероятность того, что раз-

меры показателя не будут выходить за границы предельной ошибки (обычно берется $t = 2$, что обеспечивает 95% вероятность безошибочного прогноза); Δ — предельная ошибка показателя.

Распространенность ПБПНПГ в Красноярске — 0,27%; ПБЛНПГ — 0,37%, доверительный коэффициент принят равным 2, что обеспечивало 95% вероятность безошибочного прогноза. Поскольку предельная ошибка показателя установлена в пределах 5%, то фактическая величина осмотренных лиц превышала расчетную.

В соответствии с Хельсинской декларацией, для проведения исследования было получено разрешение локального этического комитета при Красноярском государственном медицинском университете им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, а также информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования (Протокол № 16 от 22.06.2009г). Тема данной работы была включена в основной план научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого” Минздрава России, номер гос. регистрации 01200906998.

Результаты

Для прогнозирования возникновения нарушений внутрижелудочковой проводимости (ПБПНПГ, ПБЛНПГ) использовался метод множественного логистического регрессионного анализа. Факт наличия какого-либо нарушения сердечной проводимости представлен в виде бинарной переменной, где 0 — отсутствие нарушений сердечной проводимости, 1 — присутствие нарушений сердечной проводимости [10].

Среди исследуемых пациентов в качестве возможных предикторов оценивались следующие категориальные и количественные переменные:

— семья; — подгруппа (по отношению к пробанду: родственники пробандов с ПБПНПГ; родственники пробандов с ПБЛНПГ); — пол; — возраст; — возрастные группы (0-19 лет; 20-29 лет; 30-39 лет; 40-49 лет; 50-59 лет; 60-69 лет; более 70 лет); — пол пробанда; — степень родства; — конкордантность/дискордантность патологии по отношению к пробанду; — диагноз; — ген альфа2 бета-адренорецептора (*ADRA2B*); — ген эндотелиальной синтазы окиси азота (*NOS3*); — ген коннексина 40 (*Cx 40*); — ген натриевых сердечных каналов типа 5 (*SCN5A*); — ПБПНПГ; — ПБЛНПГ.

Математически модель логистической регрессии выражает зависимость логарифма шанса (логита) от линейной комбинации факторных переменных:

$$\ln \left(\frac{p}{1-p} \right) = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 x_1 + \dots)}},$$

где p — вероятность прогнозируемого события, e — математическая константа 2,72, b_0 — константа модели, b_1 — коэффициент при предикторной переменной x_1 , показывающий изменение логарифмических шансов, вызванное единичным изменением независимых переменных.

Предикторы, включенные в уравнения, прошли проверку на коллинеарность и автокорреляцию.

Построение логистических регрессионных моделей осуществлялось методом пошагового исключения прогностических факторов с определением минимального набора предикторов по оценке квадрата Наделькеркса (приближения значения R^2 , показывающее долю влияния всех предикторов модели на дисперсию зависимой переменной).

Интерпретация параметров логистической регрессии производилась на основе величины $\exp(b)$: если коэффициент b положительный, то $\exp(b)$ больше 1 и шансы возрастают, если коэффициент отрицательный — шансы снижаются.

Соответствие модели использованным данным характеризовали с помощью критерия согласия Хосмера-Лемешев. Проверка значимости модели осуществлялась при помощи критерия хи-квадрат. При значении $p < 0,05$, гипотеза о незначимости модели отвергалась.

Для прогнозирования уровня детерминации ПБПНПГ получена логистическая регрессионная модель, выраженная следующим уравнением:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \frac{1}{1+e^{-(5,6-1,7x_1)}},$$

где p — мера определенности ПБПНПГ, x_1 — ген *SCN5A*, гетерозиготный генотип AG ($b_3=1,7$), константа $b_0=-5,6$.

Модель является статистически значимой. Значимость модели на втором шаге соответствовала $p < 0,001$.

Процент корректных предсказаний на 2 шаге для отсутствия ПБПНПГ составил 100%, а для его наличия — 0%. Общий процент корректных предсказаний — 86,5%.

Переменные, используемые в уравнении прогнозирования ПБПНПГ, представлены в таблицах 3 и 4.

Скорректированный коэффициент детерминации R^2 для данной модели на втором шаге построения составил 0,284. Уровень определенности ПБПНПГ, сложившийся под влиянием указанных признаков, — 28,0%.

Для прогнозирования меры детерминации ПБЛНПГ получена логистическая регрессионная модель, выраженная следующим уравнением:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \frac{1}{1+e^{-(2,9+0,2x_1-1,8x_2-1,1x_3)}},$$

где p — мера детерминации ПБЛНПГ, x_1 — возрастная группа ($b_1=0,2$), x_2 — конкордантность/дискордантность патологии ($b_2=-1,3$), x_3 — ген *SCN5A*, гетерозиготный генотип AG ($b_3=1,1$), константа $b_0=-2,9$. Модель является статистически значимой. Значимость модели на четвертом шаге соответствовала $p < 0,001$ (табл. 5).

Процент корректных предсказаний на 4 шаге для отсутствия ПБЛНПГ составил 99,7%, а для его наличия — 17,85. Общий процент корректных предсказаний — 90,7,5%.

Переменные, используемые в уравнении прогнозирования ПБЛНПГ, представлены в таблице 6.

Скорректированный коэффициент детерминации R^2 для данной модели на втором шаге построения составил 0,296. Мера определенности ПБЛНПГ, сложившаяся под влиянием указанных признаков — 29,0%.

Таблица 3

Модель построения уравнения логистической регрессии для больных с ПБПНПГ

Наблюдаемые			Предсказанные		
			ПБПНПГ	Процент корректных	
Шаг 1	ПБПНПГ	0,00	353	0	100,0
		1,00	55	0	0,0
	Общий процент				86,5
Шаг 2	ПБПНПГ	0,00	353	0	100,0
		1,00	55	0	0,0
	Общий процент				86,5

Обсуждение

На основе создания логистических регрессионных моделей нарушений сердечной проводимости для каждого из изученных заболеваний, возможностей идентификации в нем главных генов и генов-модификаторов, анализа ассоциаций их полиморфизмов с риском заболеваний могут быть созданы предпосылки для разработки комплекса профилактических мероприятий для конкретного индивидуума, что

Таблица 4

Алгоритм шага 2 у больных с ПБПНПГ

Шаг 2		В	Стд. ошибка	Вальд	Знач.	Exp(B)	95% Дов. интервал для EXP(B)	
							Нижняя	Верхняя
1	ген <i>SCN5A</i> , AG	1,701	0,263	41,802	0,000	5,47	3,272	9,177
2	Константа	-5,603	0,685	66,891	0,000	0,004	-	-

составляет основу предсказательной медицины. В популяции больных с идиопатическими нарушениями сердечной проводимости разработан системный подход к анализу с математическими средствами обработки данных и разработки системы индивидуального скрининга.

В практическом плане важно, что родственники больных с нарушениями сердечной проводимости являются истинно угрожаемыми в отношении развития данных патологий проводящей системы сердца, т.к. данная патология имеет генетическую детерминированность и четко прослеживается в семьях с моногенным типом наследования [11]. Следует подчеркнуть, что поскольку возникновение заболевания обусловлено комплексом наследственных и средовых факторов, наличие генетической предрасположенности у индивидуума не является роковой неизбежностью его заболеваемости. Поэтому прогнозирование этих заболеваний в семьях с помощью компьютерных технологий позволит осуществить ранний этап первичной профилактики для предотвращения заболеваемости.

Заключение

Согласно результатам нашего исследования, представлена инновационная методика оценки риска развития нарушений сердечной проводимости, таких как ПБПНПГ и ПБЛНПГ. Эта математическая модель пригодна для прогнозирования нарушений сердечной проводимости в семьях г. Красноярск. Мера определенности ПБПНПГ, сложившаяся под влиянием изученных признаков – 28,0%, а для ПБЛНПГ – 29,0%. Данные логистические регрессионные модели рекомендуются как дополнительный метод диагностики и оценки риска развития данных нарушений сердечной проводимости. В практическом плане, данные логистических регрессионных моделей внедрены и используются в “Профессорской клинике” КрасГМУ г. Красноярск в рамках школ по нарушениям сердечного ритма и проводимости, где родственники таких пациентов могут пройти обследование в рамках программы и получить свой генетический риск развития нарушений сердечной проводимости и рекомендации по персонифицированному лечению сопутствующих сердечно-сосудис-

Таблица 5

Модель построения уравнения логистической регрессии для больных с ПБЛНПГ

Наблюдаемые			Предсказанные		Процент корректных
			ПБЛНПГ 0,00	1,00	
Шаг 1	ПБЛНПГ	0,00	363	0	100,0
		1,00	45	0	0,0
	Общий процент				89,0
Шаг 2	ПБЛНПГ	0,00	363	0	100,0
		1,00	45	0	0,0
	Общий процент				89,0
Шаг 3	ПБЛНПГ	0,00	363	0	100,0
		1,00	45	6	0,0
	Общий процент				89,0
Шаг 4	ПБЛНПГ	0,00	362	0	99,7
		1,00	37	6	17,8
	Общий процент				90,7

тых заболеваний. Так, родственники больных, отягощенных по развитию нарушений сердечной проводимости, и имеющие гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, получают рекомендации по противопоказаниям о назначении препаратов, ухудшающих проведение сердечного импульса по кардиомиоцитам.

Резюмируя, можно подчеркнуть, что логистическая регрессионная модель прогнозирования нарушений сердечной проводимости является дополнительным математическим методом прогноза меры детерминации нарушений сердечной проводимости в семьях.

Благодарность. Работа поддержана 3 федеральными, 2 региональными грантами: грант конкурса индивидуальных проектов молодых ученых КГАУ, Красноярский краевой фонд поддержки научной и научно-технической деятельности “Инновационный метод диагностики и первичная профилактика фатальных нарушений сердечной проводимости”, № 14 от 18.07.2011 и “Первичная профилактика нарушений проводящей системы сердца с использованием клинко-генетического прогнозирования”, № 14 от 18.07.2011; грант фонда Содействия

Таблица 6

Алгоритм шага 4 у больных с ПБЛНПГ

Шаг 4		В	Стд. Ошибка	Вальд	Знч.	Exp(B)	95% Дов. интервал для EXP(B)	
							Нижняя	Верхняя
1	возрастная группа	0,209	0,098	4,518	0,034	1,23	1,016	1,495
2	конкордантность/ дискордантность	-1,349	0,389	12,006	0,001	0,259	0,121	0,557
3	ген SCN5A, AG	1,142	0,292	15,320	0,000	3,13	1,768	5,548
4	константа	-2,913	1,163	6,274	0,012	0,054	-	-

малых форм предприятий в научно-технической сфере “Исследование новых технологий диагностики и мер профилактики сердечных аритмий”, договор № 50-12 от 22.08.2012 г.; “создание “Генетического паспорта сердечных аритмий” для осуществления персонализированного подхода

к лечению”, договор № 75-12 от 28.12.2012 г.; грант в рамках государственного задания МЗ РФ по фундаментальным исследованиям в кардиологии: “Изучение полиморфизма генов, приводящих к развитию сердечных аритмий и инфаркта миокарда”, 2011-2014 гг.

Литература

1. Chernova AA, Nikulina SJu, Maljutkina II, et al. Analysis of a family aggregation of hereditary CCD. Vestn. SibGAU 2011; 7: 237-42. Russian (А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, И.И. Малюткина и др. Анализ семейной отягощенности наследственных нарушений сердечной проводимости. Вестн. СибГАУ 2011, 7: 237-42).
2. Nikulina SJu, Chernova AA, Maljutkina II. Gain of a family aggregation of hereditary cardiac conduction disease (10 years' supervision) (10-letnee nabljudenie). Kardiologija 2013; 1: 33-8. Russian (С.Ю. Никулина, А.А. Чернова, И.И. Малюткина. Прирост семейной отягощенности наследственных нарушений проводимости сердца (10-летнее наблюдение). Кардиология 2013, 1: 33-8).
3. Chernova AA, Nikulina SJu, Tretjakova SS, et al. A family aggregation of hereditary cardiac conduction disease in the families of Krasnoyarsk (clinical case). Racional'naja farmakoterapija v kardiologii 2011; 7: 452-6. Russian (А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, С.С. Третьякова и др. Наследственная отягощенность нарушений внутрижелудочковой проводимости в семье г. Красноярска (клинический случай) Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2011, 7: 452-6).
4. Baranov VS, Baranova EV, Ivashchenko TJ, et al. Genome of the person and “predisposition” genes: (introduction in predictive medicine). SPb.: Intermedika; 2000. Russian (В.С. Баранов, Е.В. Баранова, Т.Э. Иващенко и др. Геном человека и гены “предрасположенности”: (введение в предиктивную медицину). СПб.: Интермедика; 2000).
5. Maniatis T, Frich Je, Sjembruk Dzh. Methods of genetic engineering. Molecular cloning: translation from English. M.: Mir; 1984. Russian (Т. Маниатис, Э. Фрич, Дж. Сэмбрук. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование: пер. с англ. М.: Мир; 1984).
6. Maniatis T, Frich Je, Sjembruk Dzh. Molecular cloning: translation from English. M.: Mir; 1984. Russian (Т. Маниатис, Э. Фрич, Дж. Сэмбрук. Молекулярное клонирование: пер. с англ. М.: Мир; 1984).
7. Pollard D. Reference book on computing methods of statistics : translation from English. M.: Finansy i statistika; 1982. Russian (Д. Поллард. Справочник по вычислительным методам статистики : пер. с англ. М.: Финансы и статистика; 1982).
8. Flejs Dzh. Statistical methods for studying of tables of shares and proportions : translation from English. M.: Finansy i statistika; 1989. Russian (Дж. Флейс. Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций: пер. с англ. М.: Финансы и статистика; 1989).
9. Zajcev VM, Limfjanskij VG, Marinkin VI. Applied medical statistics. SPb.: FOLIANT; 2003. Russian (В.М. Зайцев, В.Г. Лимфлянский, В.И. Маринкин. Прикладная медицинская статистика : учеб. пособие. СПб.: ФОЛИАНТ; 2003).
10. Borovikov VP. STATISTICA: art of the analysis of data on the computer. (Dlja professionalov). SPb.: Piter; 2001. Russian (В.П. Боровиков. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. (Для профессионалов). СПб.: Питер; 2001).
11. Shabalin VN. Mathematical methods in studying of genetics of multifactorial diseases. M.: VUNMC; 1994. Russian (В.Н. Шабалин. Математические методы в изучении генетики мультифакториальных заболеваний : учеб.-метод. пособие для студентов мед. вузов и врачей. М.: ВУНМЦ; 1994).