

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.12-07

ВИРТУАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У НОСИТЕЛЕЙ ПОЛИМОРФНЫХ КАРДИОГЕНОВ

**В.М. НИКИТИН, О.А. ЕФРЕМОВА
Е.А. ЛИПУНОВА, Д.А. АНОХИН
И.И. ИВАНОВ, М.И. ПОСТЕЛЬНИК**

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: nikitin@bsu.edu.ru

Статья посвящена возможностям применения нового способа оценки текущего состояния сердечно-сосудистой системы, а также степени риска развития ИБС на основе современных информационных технологий обработки различного рода кардиологических данных, включая результаты анализа кардиоенов, влияющих на развитие факторов риска.

Ключевые слова: кардиология, ИБС, электронная модель сердца, кардиоенов, системы поддержки принятия решений, факторы риска развития ИБС.

Принято считать, что строение организма и происходящие в нем процессы определяются набором генов ДНК [1]. В то же время необходимо отметить, что индивидуальный набор генов каждого человека, строение и структура ДНК не являются безусловным перечнем факторов, предопределяющим развитие дисбаланса в упомянутых процессах, однако их роль весьма велика. Известно, что в ходе возникновения различных мутаций, структура генов может меняться посредством замены одних аминокислот другими [1]. Таким образом, возникает полиморфизм генов, а носители одного и того же гена с разным набором аминокислот могут иметь различный риск развития ишемической болезни сердца (ИБС).

В эпидемиологических исследованиях [2] было доказано, что ведущими факторами риска в развитии ИБС являются:

- возраст (основной фактор риска);
- мужской пол;
- курение;
- сахарный диабет;
- холестерол (уровень общего холестерола);
- холестерол липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП);
- артериальная гипертензия (АГ);
- наличие в семейном анамнезе ранней ИБС (в возрасте <60 лет);
- воспалительные биомаркеры (особенно высокочувствительный С-реактивный белок – вчСРБ);
- избыточная масса тела и ожирение.

Разумеется, что такие факторы риска как, например, курение или возраст не являются генетически детерминированными, однако артериальная гипертензия и уровень холестерола в крови, безусловно, зависят от набора генов конкретного человека. Отсюда следует, что проведение генетического анализа позволяет выявить предрасположенность индивида к появлению генетически детерминированных факторов риска. В настоящее время проводятся лабораторные исследования генов, влияющих на уровень артериального давления, уровень холестерола в крови, а также



на свертывающую систему крови. Последний фактор в настоящее время не фигурирует в научных и практических рекомендациях как фактор риска. В тоже время в клинической практике имеют место случаи, когда внутрисосудистое тромбообразование является причиной инфаркта миокарда, как одной из форм ИБС. Это обстоятельство делает необходимым дальнейшее изучение состояния свертывающей системы крови для прогноза развития данного заболевания.

В табл. 1 иллюстрируются гены и их возможные мутации, опосредовано влияющие на развитие ИБС.

В настоящее время диагностика ИБС включает в себя определение уровня артериального давления и концентрации холестерина в крови. Эти показатели нестабильны и зависят от многих факторов, таких как экология, питание, психоэмоциональное состояние и т.д. В то же время состояние генов, детерминирующих эти показатели. Это обстоятельство позволяет заносить результаты генетического анализа, проведенного в любой момент жизни пациента, в его персональную кардиологию. Следовательно, генетический анализ дает возможность предупреждающей классификации пациентов по группам риска развития ИБС ещё с момента их рождения, что даёт возможность кардиологу прогнозировать процесс развития ИБС и принимать соответствующие профилактические меры.

Таблица 1

Значимые мутации генов, повышающие риск возникновения ИБС

Регулируемые процессы	Ген	Вид мутации	Аллели
Артериальная гипертензия	AGT	M235T T174M	
	ACE	c.2306-109_2306-108ins288	D/D
	NOS3	c.582+353_379del	
Гиперхолестеринемия	APOE	C112A A158C	E2/E2
	ITGA2	C807T	
Свертывание крови и фибринолиз	GP1BA	T145M 1234_1272del39/ins39	
	ITGB3	c.176T>C	
	FGB	c.-4676G>A	
	F2	G20210A	
	F5	A506G Лейденовская мутация	
	MTHFR	C677T A1298C	
	MTRR	I22M	
	MTR	A191G	
	PAI-1		4G/4G

В последнее время различными группами ученых были проведены исследования, в которых они определяли риск развития ИБС у носителей определенных генов (табл. 1).

Ген AGT Аллель T174M

Группой исследователей было показано, что в ростовской популяции носители аллеля М и генотипа ТМ имеют повышенный риск развития ИБС (OR = 3,56 и 2,53 соотв.), в то время как носители аллеля Т и генотипа ММ – пониженный риск (OR = 0,28 и 0,39 соотв.) [3].

Ген AGT Аллель M235T

Группой исследователей было показано, что в ростовской популяции носители аллеля М и генотипа ТТ имеют повышенный риск развития ИБС (OR = 5,50 и 2,59 соотв.), в то время как носители аллеля Т и генотипа МТ – пониженный риск (OR = 0,18 и 0,39 соотв.) [3].

Ген ApoE в ассоциации с другими генами.

Генотипами риска развития ИБС являются ассоциированный с атерогенной дислипидемией s4 аллель гена ApoE, генотип 4G/4G гена PAI-1 и С аллель гена GPIIIa T196C, увеличивающие риск тромбообразования, и А аллель гена UCP2 G866A, ассоциированный с инсулинорезистентностью и окислительным стрессом. Отношение шансов развития ИБС для этих генотипов колеблется от 1,54 до 1,73 и составляет в среднем 1,67 с поправкой на традиционные факторы риска [4].



Ген JJCP2 Аллель G866A в ассоциации с артериальной гипертензией

Такое сочетание имеет эффект синергии факторов риска. В данной ситуации отношение шансов развития ИБС 2,38 (1,53 в группе сравнения, $p < 0,05$) [4].

Ген ApoE Аллель E4 в ассоциации с табакокурением

Такое сочетание также имеет эффект синергии, что повышает риск развития ИБС. При этом отношение шансов составляет 1,45 (у некурящих 1,17, $p < 0,05$) [4].

Ген PAI-1 Аллель 4G/4G в ассоциации с табакокурением

Такое сочетание так же имеет эффект синергии, что повышает риск развития ИБС. При этом отношение шансов составляет 1,88 (у некурящих 1,59, $p < 0,05$) [4].

В настоящей статье представлены разработанные авторским коллективом НИУ «БелГУ» способ и реализующий его аппаратно-программный комплекс «АРМ-Кардиолог», основным назначением которого является выработка электронного проекта диагноза. Структурно-функциональная схема электронной модели сердца упомянутого аппаратно-программного комплекса иллюстрируется на рис. 1 [5, 8].

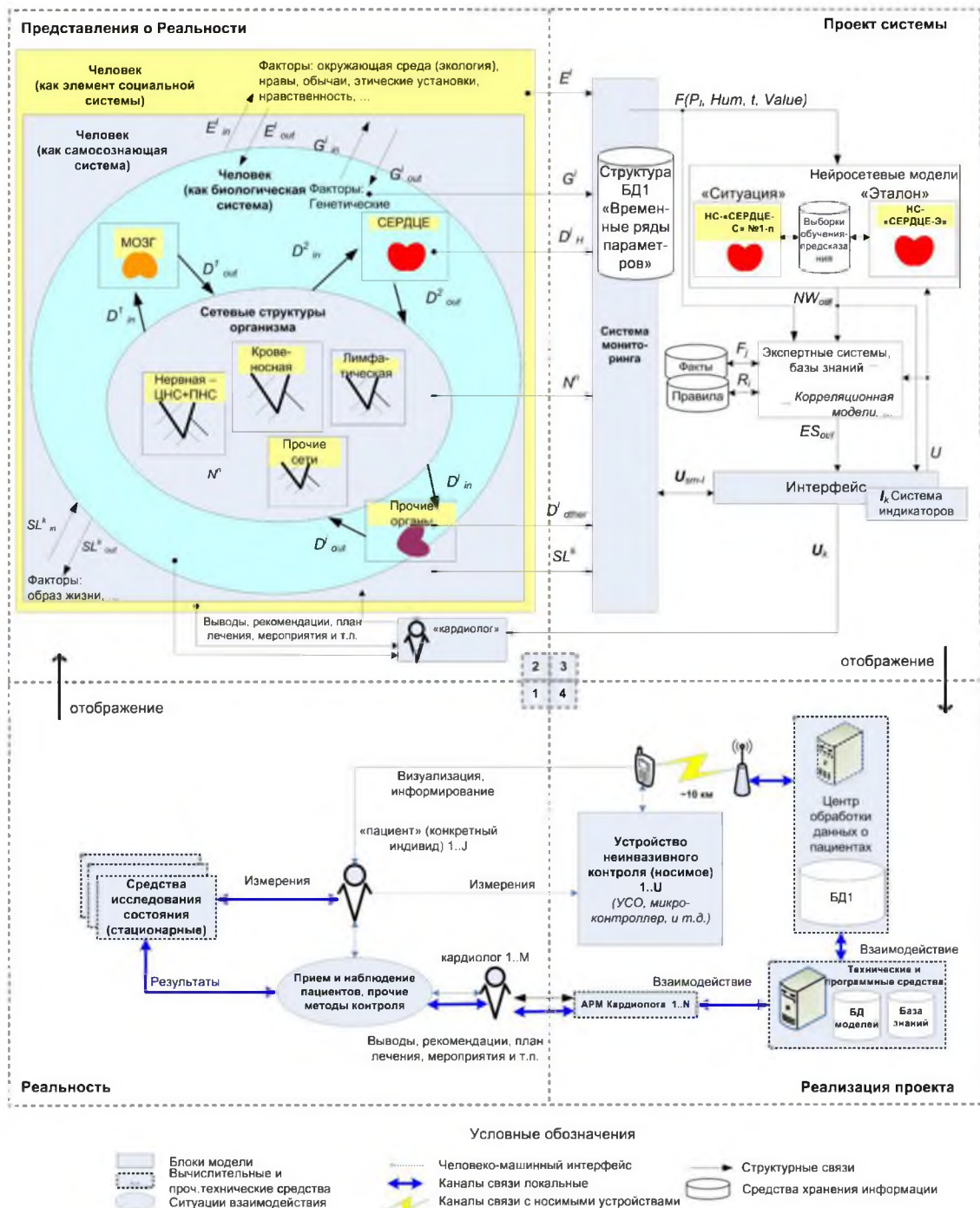


Рис. 1. Структурно-функциональная схема электронной модели сердца



Данная схема состоит из четырех функциональных модулей, связанных между собой по принципу: «реальность – представление о реальности – проект изменений реальности – реализация изменений», что позволяет описывать различные аспекты функционирования сердечнососудистой системы (ССС). Дадим краткую характеристику роли и места каждого из функциональных модулей в плане решения основной задачи – выработки электронного проекта диагноза. Модуль 1 описывает ситуацию взаимодействия «кардиолог-пациент», сложившуюся на текущий момент. Ситуация характеризуется традиционным эпизодически-периодическим взаимодействием при возникновении жалоб пациента или проведении профилактического и (или) поддерживающего лечения. Применение средств дистанционного постоянного контроля предусматривается модулем 4.

Модуль 2 является моделью ССС в рамках представления о человеке как иерархической системы управления, состоящей из нескольких взаимоувязанных контекстов: первый (I) – контекст человека как биологической системы; второй (II) – контекст человека как самосознающей системы, объемлющий контекст I; третий (III) – контекст человека как элемента социальной системы, объемлющий контекст II.

Модуль 3 содержит модель системы, состоящей из нескольких связанных блоков: блок 1 – база данных; блок 2 – система мониторинга рядов параметров организма каждого пациента; блок 3 – интерфейс между «кардиологом» и системой мониторинга (блок 2), а также прочими блоками системы; блок 4 – набор моделей типа «стимул-реакция», позволяющих «обучаться» на данных наблюдения и прогнозировать возможную реакцию на различные комбинации воздействующих факторов в режиме «реального времени»; блок 5 – набор моделей на базе математических методов (корреляционные модели и т.п.) и методов экспертных систем; блок 6 – модель «кардиолога», реализующая методы поддержки принятия решений. Предназначение данного модуля информационная поддержка принятия решений кардиологом и последующая выработка управляющего медицинского решения в форме электронного проекта диагноза.

Модуль 4 – содержит реализацию системы на конкретных программно-аппаратных средствах, позволяет производить дистанционный мониторинг состояния ССС пациента. Состоит из пяти блоков, связанных между собой каналами связи (как локального, так и глобального назначения): автоматизированное рабочее место кардиолога; сервер моделей; центр обработки данных о параметрах состояния организма пациентов; персональное мобильное устройство неинвазивного контроля (в количестве, достаточном для нужд обслуживания заданного количества пациентов); система передачи данных между мобильными устройствами и стационарной точкой доступа.

Выводы. Предложенное авторским коллективом техническое решение аппаратно-программного комплекса «АРМ-Кардиолог» позволяет:

1) производить дистанционный мониторинг состояния ССС пациента посредством телемедицинских технологий с применением переносных кардиодатчиков для передачи, обработки и сохранения данных в БД «АРМ-Кардиолог» [6];

2) вырабатывать управляющее медицинское решение в форме электронного проекта диагноза с виртуальной оценкой вероятности развития ИБС на основании описанных факторов функционирования ССС [7];

3) оказывать кардиологу информационную поддержку при постановке диагноза через справочную систему «АРМ-Кардиолог» [5];

4) расширить возможности ранней диагностики заболеваний ССС на основе генетического анализа и последующей предупреждающей классификации пациентов по группам риска развития ИБС с момента их рождения.

Литература

1. Райхман, Я.Г. Управление канцерогенной ситуацией и профилактика рака (системный подход) / Я.Г. Райхман, В.А. Нидюлин // Элиста. – 1999. – 270 с.
2. Canadian Cardiovascular Society/ Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult—2009 recommendations /



J. Genest, R. McPherson, J. Frohlich et al. // Canadian Journal of Cardiology. – 2009. – V. 25, № 10. – P. 567–579.

3. Нгуен Тхи Чанг. Исследование ассоциации t174m и m235t гена ангиотензиногена с ишемической болезнью сердца в ростовской популяции / Нгуен Тхи Чанг // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 3 – С. 114-121.

4. Роль генетической предрасположенности в развитии сердечнососудистых осложнений (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, нестабильная стенокардия) и ее взаимодействие с традиционными факторами риска / Г.И. Назаренко, В.И. Скворцова, Е.Б. Клейменова, М.В. Константинова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – №10. – Вып. 2. – С. 19-26.

5. Никитин, В.М. Информационная система поддержки принятия решений слабоструктурированных задач в кардиологии / В.М. Никитин, В.В. Ломакин, Д.А. Анохин, И.К. Кайдалова, И.И. Иванов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. История. Политология. Экономика. Информатика. – Белгород: Из-во БелГУ, 2010. – №19 (90). – Вып. 16/1. – С. 112-119.

6. БД информационной системы поддержки принятия решений в АРМ-Кардиолог с корреляционными связями между данными по болезням, симптомам и синдромам, методам лечения, лекарственным средствам / Д.А. Анохин, В.М. Никитин, В.В. Ломакин, И.И. Иванов, А.А. Мерзлякин // Свидетельство об офиц. регистрации Базы данных № 2011620419 Российская Федерация. Белгородский гос. ун-т. Заявка № 2011620281, приоритет от 20.04.2011, опубл. 08.06.2011.

7. Никитин, В.М. Метод генерации управляющего медицинского решения в кардиологии / В.М. Никитин, В.В. Ломакин, Д.А. Анохин, М.И. Постельник, И.И. Иванов // Компьютерные науки и технологии: сборник трудов Второй Международной научно-технической конференции (3-5 октября 2011, г. Белгород). – Белгород: ООО «ГиК», 2011. – С. 293-298.

8. Никитин, В.М. Информационная модель сердца [Текст] / В.М. Никитин, М.И. Постельник, Е.А. Липунова, Д.А. Анохин, И.И. Иванов // International Journal of applied and fundamental research. – 2011. – № 10.

Исследования проведены при финансовой поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы, государственный контракт №16.740.11.0045 от 01.09.2010.

VIRTUAL RISK EVALUATION FOR ISCHEMIC HEART DISEASE IN CARRIERS OF THE POLYMORPHIC CARDIAC GENES

V.M. NIKITIN
O.A. EFREMOVA
E.A. LIPUNOVA
D.A. ANOHIN
I.I. IVANOV
M.I. POSTELNIK

Belgorod National Research University

e-mail: nikitin@bsu.edu.ru

Article is devoted to the method of evaluation the current state of the cardiovascular system, as well as the risk of IHD on the basis of modern information technologies for processing various kinds of cardiac data, including an analysis of cardiogenic affecting the development of risk factors.

Key words: cardiology, IHD, electronic model of the heart, cardiac genes, decision support systems, risk factors for IHD.