

Обмен опытом



© ЧЕРНОВА А. А., НИКУЛИНА С. Ю., ПЛИТА Е. В., МАРИЛОВЦЕВА О. В., КУСКАЕВА А. В.

УДК [616.12-008.318+612.172.61]:575.113:004.42

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПРОГРАММНЫЙ КОМПЛЕКС «ГЕНЕТИЧЕСКИЙ РИСКОМЕТР НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ»

А. А. Чернова, С. Ю. Никулина, Е. В. Плита, О. В. Мариловцева, А. В. Кускаева

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра внутренних болезней № 1, зав. – д. м. н., проф. С. Ю. Никулина.

Резюме. Статья представляет анализ компьютерной программы – аналитического программного комплекса «Генетический рискометр нарушений сердечного ритма и проводимости» для решения задач персонализированной медицины. Изложены основные принципы работы данной программы, показаны примеры ее использования, дан последовательный алгоритм действий врача-клинициста при работе с генетическим рискометром.

Ключевые слова: генетический рискометр, компьютерная программа, гены-предикторы, генетическое прогнозирование.

ANALYTICAL SOFTWARE COMPLEX «GENETIC RISKOMETR OF ABNORMALITIES THE HEART RHYTHM AND CONDUCTION»

A. A. Chernova, S. Yu. Nikulina, E. V. Plita, O. V. Marilovtseva, A. V. Kuskaeva

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky

Abstract. The article presents an analysis of the computer program – analytical software «Genetic riskometr of abnormalities the heart rhythm and conduction» to solve the problems of personalized medicine. Here are the basic principles of this program and are shown the examples of its use, the consistent algorithm of actions the clinician when dealing with genetic riskometr.

Key words: genetic riskometr, computer software, genes predictors, genetic prediction.

Нарушения сердечного ритма и проводимости являются причиной утраты трудоспособности и смертности населения во всем мире, что обуславливает потребность в разработке персонализированных подходов к лечению, первичной профилактике этих заболеваний. В настоящее время молекулярно-генетические механизмы возникновения указанных патологий изучены недостаточно, сохраняется разрыв между результатами фундаментальных исследований в области молекулярной генетики и клинической кардиологией, клинической генетикой, генетическим прогнозированием [1, 3].

Нами разработана новая технология оценки риска развития нарушений сердечного ритма и проводимости [4]. Это интерфейс-надстройка над базой данных, которая позволяет управлять структурированной информацией – разбивать ее по различным полям, добавлять/удалять и корректировать, введена в медицинскую информационную систему qMS. qMS – это комплексная медицинская информационная система, разработанная в Санкт-Петербурге компанией «СП.АРМ» на основе системы управления базами данных InterSystems Cache, которая на данный момент признана в качестве своеобразного стандарта для информатизации лечебных учреждений и обеспечивает работу 80% ЛПУ в Европе и США.

Стоит отметить, что разработанная технология интеграции является двухсторонним средством осуществления обмена между qMS и другими информационными системами – с ее помощью можно как получать готовую информацию из qMS, так и передавать qMS наборы команд-запросов с различными критериями, что, в свою очередь позволит qMS генерировать нужный нам набор данных, в зависимости от того, что хочет получить пользователь.

Разработанная интеграционная технология позволяет в любой информационной системе (в наших примерах это сайт КрасГМУ) создавать любые информационные модели, содержащие данные о каких-то научных исследованиях (или другие данные), а затем, на основе имеющихся в нашей информационной системе данных, осуществлять любые запросы к qMS с нужными нам критериями.

После авторизации (только для пользователей, имеющих доступ к системе) на сайте <http://krasgmu.ru> нужно перейти по ссылкам [http://krasgmu.ru/index.php?page\[self\]=research_echo&cat=allcat](http://krasgmu.ru/index.php?page[self]=research_echo&cat=allcat) и [http://krasgmu.ru/index.php?page\[self\]=research_echo&cat=echo](http://krasgmu.ru/index.php?page[self]=research_echo&cat=echo), где вводятся данные о клинико-инструментальном и молекулярно-генетическом исследовании пациента и подсчитывается генетический риск развития нарушений сердечного ритма и проводимости.

Исследователю, работающему с модулем, предоставляется возможность как ввода новых данных, так и редактирования уже внесенных в базу записей. Алгоритм внесения данных показан на рисунках 1, 2.

Добавить заболевание

Заболевание

Генотип 1

Генотип 2

Генотип 3

Генотип 4

Рис. 1. Шаг 1. Выбор нарушения сердечного ритма и проводимости.
Шаг 2. Выбор генотипа гена ADRA2B.
Шаг 3. Выбор генотипа гена NOS3.
Шаг 4. Выбор генотипа гена SCN5A.
Шаг 5. Выбор генотипа гена Cx40.

Добавить заболевание

Заболевание

Генотип 1

Генотип 2

Генотип 3

Генотип 4

Рис. 2. Шаг 6. Сохранение данных. Результат. Вероятность возникновения нарушения сердечного ритма и проводимости.

Информация из МИС qMS:	
ПОСТУПЛЕНИЕ (22.09.2012)	
Дата поступления :	22.09.2012
Время поступления :	09:51
Номер амбулаторной (бумажной) медкарты :	3213/12
Цель поступления :	Лечебно-диагностическая
Направление : Направившее учреждение :	Городская поликлиника №14 г.Красноярск
ЖАЛОБЫ (22.09.2012)	
одышка ; приступы удушья	
АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ (22.09.2012)	
Вышеуказанные жалобы появились : в течение 7 лет	
ОБЩИЙ ОСМОТР (22.09.2012)	
Общее состояние : удовлетворительное	
Сознание : ясное	
Состояние питания : Вес, кг : 93 ; Рост, см : 197 ; Индекс массы тела : 23.96 {норма} ; Площадь поверхности тела : 2.26	
Кожные покровы : чистые	
Склеры : обычной окраски	
Видимые слизистые оболочки : бледно-розовые	
Периферические лимфоузлы : не увеличены, безболезненны, эластичны	
Отеки : не определяются	
Щитовидная железа : не увеличена	
Сердечно-сосудистая система : Пульс : 80 уд./мин Артериальное давление : 120/70 мм рт. ст.	
Органы дыхания : Дыхание : везикулярное	
Пищеварительная система : Живот при поверхностной пальпации : мягкий, безболезненный ; Печень : не увеличена	
ДИАГНОЗ АМБУЛАТОРНЫЙ (22.09.2012)	
ДИАГНОЗ УТОЧНЕННЫЙ ОСНОВНОЙ : G90.9 Расстройство вегетативной (автономной) нервной системы неуточненное X	
РЕКОМЕНДАЦИИ (22.09.2012)	
Магний В6 1 т х2 раза длительно 3 месяца ЭХОКГ 1 раз в год Суточный мониторинг ЭКГ	
Плановый осмотр : один раз в год.	

Рис. 3. Просмотр электронной медицинской карты пациента, хранящейся в медицинской информационной системе qMS в специальном разделе интерфейса аппаратно-программного комплекса.

Помимо данных, вносимых пользователями в систему, модуль способен напрямую обращаться к медицинским данным, хранящимся в медицинской информационной системе qMS и проводить комплексный анализ данных. Данная технология позволяет очень быстро получать и анализировать большие объемы научной информации, в основе которой лежат достоверные и постоянно обновляющиеся данные, вводящиеся в медицинскую информационную систему врачами. Таким образом, исследователь получает в свое распоряжение объемный и структурированный набор данных, поскольку для интерпретации результатов можно проводить анализ, учитывающий абсолютно все данные электронной медицинской карты пациента (рис. 3).

Технология обмена данными между корпоративной информационной системой КрасГМУ и медицинской системой qMS реализована при помощи XML-формата, позволяющего унифицировать различные структуры данных с помощью указания специальных тегов и метатегов. Благодаря этой технологии исследователь может сделать запрос к данным любого количества пациентов и указать набор условий для отбора данных. Например, возможно выбрать только пациентов старше пятидесяти лет, либо только тех пациентов, которые проживают в городе Красноярске. В ответ на запрос qMS возвращает исследователю сформированный XML-файл, который в дальнейшем загружается в базу данных нашего модуля и объединяется с информацией, вводимой исследователем непосредственно на сайт.

После объединения данных о генах, внесенных в информационную систему исследователем с данными, введенными врачами в медицинскую информационную систему qMS, исследователь должен выбрать алгоритм дальнейшей обработки информации. Система позволяет сохранять последовательность обработки в базе данных, что позволяет исследователю самостоятельно выбирать нужные операции.

На основе полученных данных система позволяет формировать конечную информацию в виде таблиц, параметры которых определяет сам исследователь, работающий с модулем и производить выгрузку данных в формат, необходимый для дальнейшей статистической обработки (рис. 4). При этом статистическую обработку можно проводить как непосредственно в аналитическом программном комплексе, так и в сторонних программах, загружая в них необходимый набор данных. Немаловажным является тот факт, что все поля являются номинальными, что упрощает выгрузку данных и их обработку в специальных статистических пакетах.

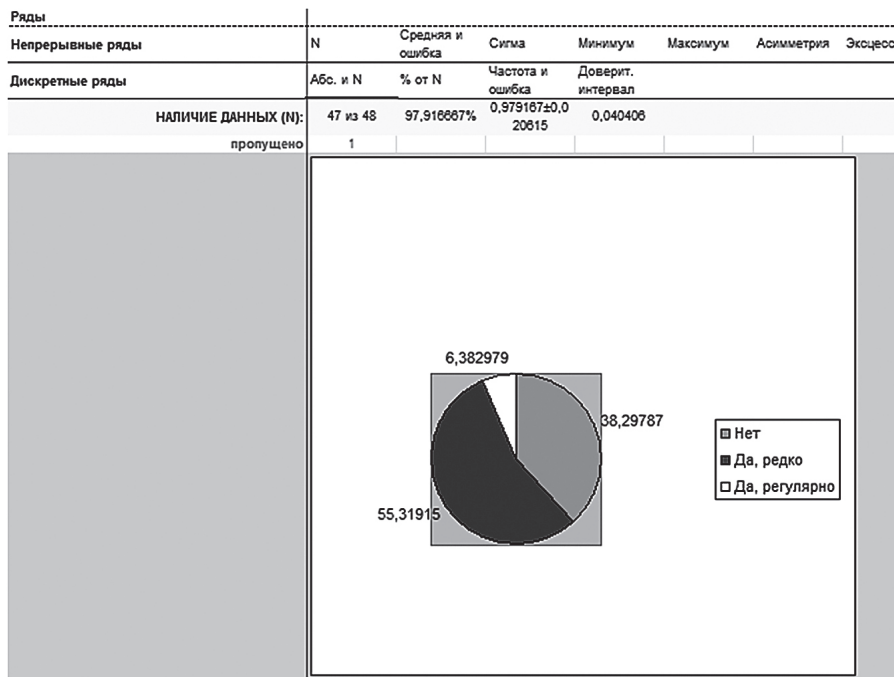


Рис. 4. Пример статистической обработки научных данных, полученных из модуля и загруженных в Microsoft Excel для проведения обработки.

Помимо медицинских данных исследователь может использовать биометрические и социальные данные пациентов. В частности, можно отслеживать географию пациентов, их возраст, семейное положение, условия проживания, антропометрические данные. По выбору исследователя система может включать в итоговые таблицы определенные блоки данных — генетические, клинико-инструментальные, биометрические и социальные, при наличии этих данных в системе. Пациенты, не обладающие полностью заполненными блоками данных, продолжают участвовать в итоговой статистической обработке, со специальной пометкой незаполненных блоков.

Также исследователю доступна возможность получения обобщенных показателей, не использующих итоговую статистическую обработку для их получения. Примером такого показателя может послужить вероятность проявления предполагаемого заболевания. При разработке модуля была проведена максимальная автоматизация расчетов данных — программа автоматически вычисляет различные показатели на основе ранее введенных данных.

Программа «Генетический рискометр нарушений сердечного ритма и проводимости» позволяет автоматически производить вероятность генетического риска развития атриовентрикулярных блокад, полной блокады правой ножки пучка Гиса, блокады левой ножки пучка Гиса, синдрома слабости синусового узла. Вероятность развития генетического риска данных синдромов выражена в процентном соотношении.

Для расчета вероятности возникновения генетического риска развития нарушений сердечного ритма и проводимости программа использует заранее определенные

и заложенные в ее базу данных сведения о риске развития конкретного синдрома для разных генотипов генов ADRA2B, NOS3, SCN5A, Cx40 [2]. Администратор программы вводит данные пациента, выбирая нужные генотипы из списка.

Для того, чтобы занести сведения о пациенте в базу данных программы, необходимо на главной странице нажать кнопку «+ Данные». По нажатию на кнопку откроется форма ввода, содержащая все необходимые поля. Введя данные, администратор нажимает на кнопку «Сохранить», после чего запись, содержащая сведения о пациенте, попадает в базу данных системы. Если данные были введены ошибочно или не полностью, у администратора программы есть возможность выбрать пациента, нажать на кнопку «Редактировать» (кнопка выглядит

в виде желтой иконки-треугольника) и отредактировать ранее введенные данные.

Для получения автоматически рассчитанной вероятности возникновения генетического риска развития нарушений сердечного ритма и проводимости необходимо выбрать из списка нужного пациента и нажать на кнопку «Бланк». Программа подготовит данные в формате PDF на листе А4, оформленные на специальном бланке. Сформированный программой документ можно легко распечатать на любом персональном компьютере, оснащенном принтером. В бланк включены рассчитанные программой вероятности возникновения генетического риска развития нарушений сердечного ритма и проводимости.

Таким образом, предложенный аналитический программный комплекс «Генетический рискометр нарушений сердечного ритма и проводимости» при наличии генетического экспресс-скрининга в медицинском учреждении позволит осуществлять прогноз развития вышеуказанной патологии и своевременно проводить первичную профилактику в семьях.

Основные результаты нашей работы по созданию аналитического программного комплекса «Генетический рискометр нарушений сердечного ритма и проводимости» заключаются в следующем: предложена современная концепция о существовании комплекса генов подверженности к нарушениям сердечного ритма и проводимости, что позволило уточнить вопросы этиопатогенеза этих заболеваний и определило «сферы компетенции» изучаемых генов, их полиморфизмов и ансамблей генов/полиморфизмов; разработаны и внедрены новые технологии анализа оригинальных генетических данных в сибирской

популяции с использованием методов факторного анализа и множественной логистической регрессии; предложен системный подход к диагностическому анализу пациентов с нарушениями сердечного ритма и проводимости с математическими средствами обработки данных и разработки системы индивидуального скрининга; создана индивидуализированная электронная он-лайн база данных изученных нарушений сердечного ритма и проводимости и аналитический программный комплекс с возможностью подсчета генетического риска развития заболевания для ранней диагностики, проведения первичной профилактики и персонализированного подхода в лечении. Также следует отметить, что благодаря развитию «геномной медицины», в задачу которой входит «рутинное использование генотипического анализа, обычно в форме ДНК – тестирования [5], появилась реальная возможность развития индивидуализированной, персонализированной медицины [6,7].

Литература

1. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину. – СПб.: Интермедика, 2000. – 271 с.
2. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. – СПб.: Питер, 2001. – 656 с.
3. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С. Баранова. – СПб.: Н-Л., 2009. – 527 с.
4. Никулина С.Ю., Чернова А.А., Шульман В.А., Верещагина Т.Д., Чернов В.Н. Метод логистической регрессии как дополнительный метод прогнозирования нарушений сердечной проводимости в семьях г. Красноярска // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 10. – С. 46-52.
5. Auffray C., Chen Z., Hood L. Systems medicine: the future of medical genomics and healthcare [Electronic resource] // Genome Medicine. – 2009. – Vol. 1, № 1. – URL: <http://genomemedicine.com/content/1/1/2>.
6. Beaudet A.L. 1998 ASHG presidential address. Making genomic medicine a reality // American journal of human genetics. – 1999. – Vol. 64, № 1. – P. 1-13.
7. Bloom B. The future of public health // Nature. – 1999. – Vol. 402, № 2. – P. 63-64.

References

1. Baranov V.S., Baranova E.V., Ivaschenko T.E., Aseev M.V. The human genome and the genes of «predisposition». Introduction to predictive medicine. – SPb.: Intermedika, 2000. – 271 p.
2. Borovikov V.P. STATISTICA: the art of data analysis on the computer. – SPb. Peter, 2001. – 656 p.
3. The genetic passport – the basis of individual and predictive medicine / edited V.S. Baranov. – SPb.: H-L., 2009. – 527 p.
4. Nikulina S.Yu., Chernova A.A., Shul'man V.A., Vereshchagina T.D., Chernov V.N. Logistic regression as an additional

method for predicting cardiac conduction disorders in families of Krasnoyarsk // Russian Journal of Cardiology. – 2014. – № 10. – P. 46-52.

5. Auffray C., Chen Z., Hood L. Systems medicine: the future of medical genomics and healthcare [Electronic resource] // Genome Medicine. – 2009. – Vol. 1, № 1. – URL: <http://genomemedicine.com/content/1/1/2>.

6. Beaudet A.L. 1998 ASHG presidential address. Making genomic medicine a reality // American journal of human genetics. – 1999. – Vol. 64, № 1. – P. 1-13.

7. Bloom B. The future of public health // Nature. – 1999. – Vol. 402, № 2. – P. 63-64.

Сведения об авторах

Чернова Анна Александровна – доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2200914; e-mail: anechkachernova@yandex.ru.

Никулина Светлана Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2200914; e-mail: nicoulina@mail.ru.

Плита Евгений Владимирович – аспирант кафедры медицинской информатики, заведующий лабораторией разработки и внедрения информационных технологий в медицинское образование и здравоохранение, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8 (967) 6036954; e-mail: leviafan27@inbox.ru.

Марилтовцева Ольга Валерьевна – аспирант кафедры внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8 (967) 6036954; e-mail: olguha83@mail.ru.

Кускаева Алина Владимировна – аспирант кафедры внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(913) 5395727; e-mail: alina_krsk@mail.ru.

Authors

Chernova Anna Alexandrovna – Dr. Med. Sci., Associate Professor, Department of Internal Diseases №1, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of Russian Federation.

Address: 1, P. Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, RF; Phone: 89082215696; e-mail: anechkachernova@yandex.ru.

Nikulina Svetlana Yurievna – Dr. Med. Sci., Professor, Vice-rector for Academic Affairs, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of Russian Federation

Address: 1, P. Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, RF; Phone: (391) 2200914; e-mail: nikulina@mail.ru.

Plita Evgeny Vladimirovich – post-graduate student, Department of Medical Informatics, the Head of the Laboratory of Development and Deployment of Information Technologies in Medical Education and Health Care, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of Russian Federation

Address: 1, P. Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, RF; Phone: (391) 2200914; e-mail: leviafan27@inbox.ru, 8 (967) 6036954.

Marilovtseva Olga Valeryevna – Post-graduate Student, Department of Internal Diseases №1, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of Russian Federation.

Address: 1, P. Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, RF; Phone: 89509861303; e-mail: olguha83@mail.ru.

Kuskayeva Alina Vladimirovna – Post-graduate Student, Department of Internal Diseases №1, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of Russian Federation.

Address: 1, P. Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, RF; Phone: 89509861303; e-mail: alina_krsk@mail.ru.