

**XV КОНФЕРЕНЦИЯ «МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ И ЧИСЛЕННЫЕ МЕТОДЫ В  
БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ»**

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

**СОЗДАНИЕ ПРОГНОЗНЫХ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ В КАРДИОЛОГИИ:  
АНАЛИЗ ОБЩЕПРИНЯТЫХ ПОДХОДОВ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ**

**Н.Г. Ложкина, М.И. Воевода  
Ю.Е. Воскобойников, В.Н. Копылов**

**Москва**

**1 –2 ноября 2023 г.**

# Актуальность темы

- Смертность от сердечно-сосудистых причин в мире и России продолжает оставаться одной из самых высоких, что обуславливают актуальность изучения данной проблемы. Нередко сама кардиальная смерть является первым и единственным проявлением заболевания. В связи с этим крайне важна не только ранняя диагностика сердечно-сосудистого заболевания, но и выявление предикторов, или факторов риска этого страдания. Феномен прогрессирующего атеросклероза привлекает исследователей последние десять лет ввиду того, что он сопряжен с неблагоприятными клиническими исходами
- В настоящее время широко используются шкалы оценки риска вероятности и сроков возникновения какого-либо сердечно-сосудистого события. При их разработке применялся многофакторный анализ течения болезни и в дальнейшем — построение многофакторной её модели. Оценивая риск фатального или нефатального сердечно-сосудистого события, можно индивидуализировать профилактические, лечебные и реабилитационные мероприятия
- Несмотря на довольно большое количество шкал оценки риска неблагоприятных исходов ИМ, наблюдается их низкая воспроизводимость в реальной клинической практике. Причинами этого является несопоставимость дизайнов исследований, методов лечения, недоучет популяционных, гендерных особенностей

# СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПРОФИЛАКТИКА

ПРОФИЛАКТИКА

ИНДЕКС КЕТЛЕ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

СУММАРНЫЙ РИСК СМЕРТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В БЛИЖАЙШИЕ 10 ЛЕТ  
ТАБЛИЦА SCORE

ПРОФИЛАКТИКА

Возраст	Некурящие женщины					Курящие женщины					Некурящие мужчины					Курящие мужчины						
	180	160	140	120	100	180	160	140	120	100	180	160	140	120	100	180	160	140	120	100		
65 лет	180	7	8	9	10	12	13	16	17	19	22	14	16	19	22	26	18	26	30	35	41	47
	160	6	6	6	7	8	9	11	12	13	16	9	11	13	15	16	16	18	21	29	29	34
	140	3	3	4	5	6	6	7	8	8	11	6	8	9	11	11	14	11	15	17	20	24
	120	2	2	3	3	4	4	5	5	6	7	4	5	6	7	9	12	8	10	12	14	17
60 лет	180	4	4	5	6	7	8	9	10	11	13	9	11	13	15	18	18	18	21	24	28	33
	160	3	3	3	4	5	5	6	7	8	9	6	7	9	10	12	16	12	14	17	20	24
	140	2	2	2	3	3	3	4	5	5	6	4	5	6	7	9	14	8	10	12	14	17
	120	1	1	2	2	2	2	3	3	4	4	2	3	3	4	5	12	6	7	8	10	12
55 лет	180	2	2	3	3	4	4	5	5	6	7	6	7	8	10	12	18	12	13	16	18	22
	160	1	2	2	2	3	3	3	4	4	5	4	5	6	7	8	16	8	9	11	13	16
	140	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	3	3	4	5	6	14	5	6	8	9	11
	120	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	12	4	4	5	6	8
50 лет	180	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	4	4	6	6	7	18	7	8	10	12	14
	160	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	3	3	3	4	5	16	5	6	7	8	10
	140	0	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	14	3	4	5	6	7
	120	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	12	2	3	4	5	6
40 лет	180	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	2	2	18	2	2	2	2	2
	160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	16	1	1	1	1	1
	140	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	14	0	1	1	1	1
	120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	12	0	0	1	1	1
Общий холестерин	4 5 6 7 8					4 5 6 7 8					4 5 6 7 8					4 5 6 7 8						

Масса тела	Индекс Кетле (кг/м²)	Риск ССЗ
Дефицит массы тела	< 18,5	Низкий риск
Нормальная масса тела	18,5–24,9	Среднепопуляционный
Избыточная масса тела	25,0–29,9	Повышенный
Ожирение 1 ст.	30,0–34,9	Высокий
Ожирение 2 ст.	35,0–39,9	Очень высокий
Ожирение 3 ст.	≥ 40	Чрезвычайно высокий

таблица 1. Категории ССЗ, вызванных атеросклерозом, и целевые уровни липидов крови [5]

Категории риска	Определение	Целевые уровни, мг/дл		
		ЛПНП	не-ЛПВП	апоВ
Экстремальный	Прогрессирование ССЗ, вызванных атеросклерозом, включая нестабильную стенокардию у пациентов с уровнем ЛПНП менее 1,8 ммоль/л. Клинически значимое ССЗ у пациентов с СД, ХБП 3–4-й ст. или с геСГХС. Развитие ССЗ у мужчин моложе 55 лет или женщин моложе 65 лет	<55	<80	<70
Очень высокий	Госпитализация по поводу ОКС в анамнезе. Атеросклероз коронарных или сонных артерий с 10-летним риском >20%. СД или ХБП 3–4-й ст. с одним или более ФР геСГХС	<70	<100	<80
Высокий	≥2 ФР и 10-летний риск 10–20%. СД или ХБП 3–4-й ст. без других ФР.	<100	<130	<90
Умеренный	≤2 ФР и 10-летний риск <10%	<100	<130	<90
Низкий	Нет ФР	<130	<160	-

Примечание. ОКС – острый коронарный синдром, ФР – факторы риска.

## Стратификация риска пациентов с АГ

Факторы риска, субклинические ПОМ или сопутствующие заболевания	Уровень артериального давления (мм.рт.ст)			
	Высокое нормальное 130-139 85-89	1 ст.АГ 140-159 90-99	2 ст.АГ 160-179 100-109	3 ст.АГ >180 или >110
Отсутствуют факторы риска	Низкий риск	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
1-2 фактора риска	Низкий риск	Умеренный риск	Умеренный - высокий риск	Высокий риск
3 фактора риска	Низкий - умеренный риск	Умеренный - высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
ПОМ, ХБП (3 ст) или диабет	Умеренный-высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Высокий - очень высокий риск
Сердечно-сосудистые заболевания, ХБП 4-5 ст или диабет с ПОМ.	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

# ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

# РИСКИ КРОВОТЕЧЕНИЯ

## НАРУШЕНИЯ РИТМА

ШКАЛА ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ  
СИМПТОМОВ, СВЯЗАННЫХ  
С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ  
EHRA (ЕВРОПЕЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ РИТМА СЕРДЦА)

ШКАЛА CHA2DS2VASC ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА  
ИНСУЛЬТА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ»

Класс EHRA	Проявления
EHRA I	«Симптомов нет»
EHRA II	«Легкие симптомы», нормальная ежедневная активность не страдает
EHRA III	«Тяжелые симптомы»; нормальная повседневная деятельность страдает
EHRA IV	«Симптомы отключения», нормальная повседневная активность прекращается

Расчет индекса риска (CHA2DS2-VASc)	
Фактор риска	Баллы
Инсульт, транзиторная ишемическая атака или артериальная тромбоэмболия в анамнезе	2
Возраст ≥ 75 лет	2
Артериальная гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Застойная сердечная недостаточность/ дисфункция ЛЖ (в частности, ФВ ≤ 40 %)	1
Сосудистое заболевание (инфаркт миокарда в анамнезе, периферический атеросклероз, атеросклеротические бляшки в аорте)	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1

## РИСК КРОВОТЕЧЕНИЯ (ШКАЛА HAS-BLEED)

Факторы риска	Баллы*
Артериальная гипертензия (САД > 160 мм рт. ст.)	1
Нарушение функций печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение в 2 раза верхней нормы билирубина в сочетании с повышением в 3 раза верхних границ нормы АСТ/АЛТ)	1
Нарушенная функция почек (гемодиализ, трансплантация или креатинин ≥ 200 мкмоль/л)	1
Инсульт	1
Кровотечение в анамнезе или предрасположенность к кровотечениям (в т.ч. анемия)	1
Лабильное МНО	1
Пожилыи возраст (> 65 лет)	1
Злоупотребление алкоголем	1
Прием лекарств, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, НПВС)	1

# ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ПОРОКА СЕРДЦА, СТЕНОКАРДИИ, ХСН

## ПОРОКИ СЕРДЦА

### ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЯЖЕСТИ КЛАПАННОГО СТЕНОЗА

### ИНТЕГРАЛЬНЫЙ ПОДХОД

Критерии	Аортальный стеноз	Митральный стеноз	Трикуспидальный стеноз
Площадь клапанного отверстия, см <sup>2</sup>	< 1,0	< 1,0	-
Индекс площади клапанного отверстия, см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup> ППТ	< 0,6	-	-
Средний градиент давления, мм рт.ст.	> 40*	> 10**	≥ 5
Максимальная скорость струи потока, м/с	> 4*	-	-
Отношение скоростей	< 0,25	-	-

## СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

### КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (НУНА)

Функциональный класс (ФК)	Ограничение физической активности, клинические проявления
I ФК	Ограничений в физической активности нет. Обычная физическая нагрузка не вызывает выраженного утомления, слабости, одышки или сердцебиения
II ФК	Умеренное ограничение физической активности. В покое какие-либо патологические симптомы отсутствуют. Обычная физическая активность вызывает слабость, утомляемость, сердцебиение, одышку.
III ФК	Выраженное ограничение физической активности. Больной комфортно чувствует себя только в состоянии покоя, но малейшие физические нагрузки приводят к появлению слабости, сердцебиения, одышки
IV ФК	Невозможность выполнять какие-либо нагрузки без появления дискомфорта. Симптомы сердечной недостаточности имеются в покое и усиливаются при любой физической нагрузке.

### КЛАССИФИКАЦИЯ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ СТЕНОКАРДИИ

Классы	Наличие симптомов
Класс I	Обычная активность не вызывает стенокардии. Стенокардия возникает только при значительных нагрузках, либо вследствие значительного ускорения их развития либо при значительной продолжительности
Класс II	Незначительное ограничение обычной двигательной активности. Стенокардия возникает при быстрой ходьбе или подъеме по лестнице, ходьбе вверх или сразу после еды, при выходе на холод, после эмоционального стресса или в течение первых часов после пробуждения
Класс III	Значительное ограничение обычной физической активности. Стенокардия возникает при ходьбе до 100–200 м. или подъеме на один пролет лестницы в обычном ритме
Класс IV	Невозможность выполнения любой физической активности без дискомфорта или «стенокардия покоя»



# Рискометр для определения тактики ведения пациента ОКСбпСТ

**GRACE™**  
GLOBAL REGISTRY OF ACUTE CORONARY EVENTS  
ACS RISK SCORE 2.0

Age	years
Heart rate	bpm
Systolic blood pressure	mmHg

CHF	Killip class
Diuretic usage	<input type="checkbox"/> No

Creatinine	mg dL <sup>-1</sup> / μmol L <sup>-1</sup>
Renal failure	<input type="checkbox"/> No

ST-segment deviation	<input type="checkbox"/> No
----------------------	-----------------------------

Calculator   Help   About

**GRACE™**  
GLOBAL REGISTRY OF ACUTE CORONARY EVENTS  
ACS RISK SCORE 2.0

Death   Death/MI

Time	% Risk (Score)	Histograms
In hospital	0.2	 >
To 6 months	0.7 (44)	 >
1 year	0.9	 >
3 years	4.6	 >

Calculator   Help   About

# Шкала CRUSADE - шкала оценки 30-дневного риска кровотечения в период госпитализации у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема ST

## Шкала оценки риска CRUSADE

### 1. Исходный гематокрит, %

- менее 31 +9
- 31 - 33,9 +7
- 34 - 36,9 +3
- 37 - 39,9 +2
- более 39,9 0

### 3. ЧСС, ударов в мин

- менее 71 0
- 71 - 80 +1
- 81 - 90 +3
- 91 - 100 +6
- 101 - 110 +8
- 111 - 120 +10
- более 120 +11

### 2. Клиренс креатинина, мл/ми

- меньше 15 +39
- от 15 до 30 +35
- от 30 до 60 +28
- от 60 до 90 +17
- от 90 до 120 +7
- более 120 0

### 4. Пол

- мужской 0
- женский +8

### 5. Признаки сердечной недостаточности при госпитализации

- нет 0
- есть +7

### 7. Сахарный диабет

- есть 0
- нет +6

### 6. Сосудистое заболевание в анамнезе (периферический атеросклероз или инсульт)

- нет 0
- есть +6

### 8. Систолическое артериальное давление

- менее 91 +10
- 91 - 100 +8
- 101 - 120 +5
- 121 - 180 +1
- 181 - 200 +3
- более 201 +5

Очистить

Скачать

## Результат

**56** баллов. Риск крупного кровотечения в стационаре очень высокий (**19.5** %)

# СОБСТВЕННЫЕ ПРОГНОЗНЫЕ МОДЕЛИ



# Дизайн исследования (соавт Барбарич В.Б.)

открытое проспективное нерандомизированное методом параллельных групп исследование  
включены 1000 больных, поступивших с подозрением на ОИМпСТ в отделение для больных с инфарктом миокарда Регионального сосудистого центра в период 2017–2018 гг.

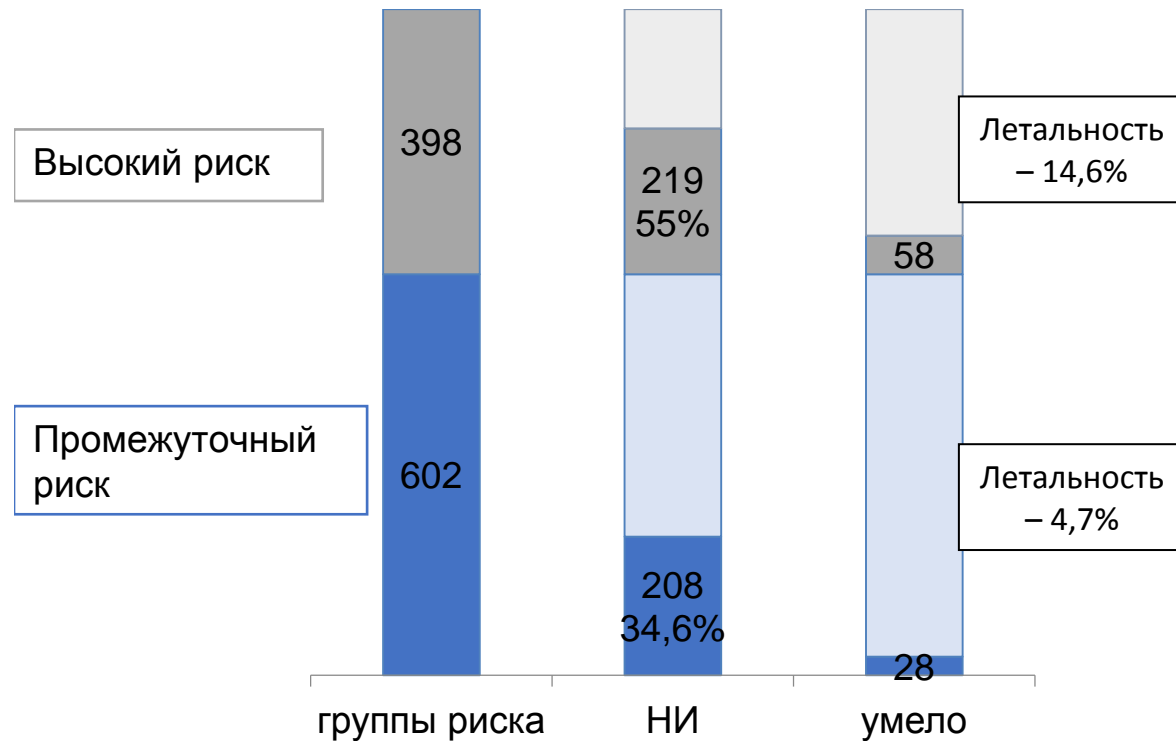


Контрольные точки:

1 – день поступления в стационар 2 – день выписки 3 – через 12 месяцев после ОИМпСТ

# Результаты

Информативность шкалы Grace в оценке годовичного риска неблагоприятного сосудистого события у пациентов с ОИМпST



Были сопоставлены результаты прогноза по шкале GRACE с фактическими исходами. Выявлено, что в 55 % у пациентов с высоким риском по шкале GRACE действительно произошло смертельное или несмертельное кардиоваскулярное событие в течение наблюдаемого периода (1 год); у пациентов с промежуточным риском прогноз подтвердился в 25 % случаев.

# Результаты

## Калькулятор годичного прогноза повторных сердечно-сосудистых событий («Персональный калькулятор больного»; реализован в табличном процессоре Excel)

### 1. Оценка прогноза

Фрагмент интерфейса (Excel) для ввода исходных данных

	A	B	C	D	E	F	G
1			конст	-2,474			
2			VAR00002	,047	x1		
3			VAR00003(1)	-0,389	x2		
4			VAR00005(1)	-1,900	x3		
5			VAR00006	0,445	x4		
6			VAR00007	,074	x5		
7			VAR00008	0,093	x6		
8							
9		1	2	3	4	5	6
10		Возраст	ЧСС пост	ФВ	Лок ИМ	Глюкоза	CRP 1
11		61	0	0	2	5,2	3,71
12		Исходные данные для калькулятора (6 величин)					

$$\hat{p}(X) = \frac{1}{1 + e^{[b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3 + b_4 X_4 + b_5 X_5 + b_6 X_6]}}$$

$b_{0-6}$  – коэффициенты уравнения статистической регрессии

$X_{1-6}$  – независимые переменные (данные пациента)

$\hat{p}(X); P(Z)$  – коэффициент вероятности неблагоприятного исхода

Фрагмент интерфейса с результатом оценки прогноза

	порог=	0,35
<b>Исход НЕ БЛАГОПРИЯТНЫЙ</b>		
Z(X)	P(Z)	Y предск
-0,273	0,43	1

$Z(X)$  – расчетная величина

# Результаты

Калькулятор годичного прогноза повторных сердечно-сосудистых событий  
(«Персональный калькулятор больного»; реализован в табличном процессоре Excel)

## 2. Оценка персональных коэффициентов

Фрагмент интерфейса (Excel) с результатами вычисления персональных коэффициентов

$$F(x) = 0.047x_1 + 0.462x_2 + 1.900x_3 + 0.878x_4 + 0.380x_5 + 0.312x_6$$

Слагаемые Функционала ФР пациента  $= (|b_j/x_j|)$

Функционал тяжести  
ФР пациента (S)

13					
14				Слагаемые	Персональные
15	1	возр	2,867	2,867	0,419
16	2	ЧСС пост	-0,389	0,000	0,000
17	3	ФВ	-1,9	0,000	0,000
18	4	лок ИМ	0,89	2,152	0,315
19	5	Глюк	0,386	0,386	0,056
20	6	CRP1	0,34503	1,431	0,209
21			-0,275	6,836	1,000
22					
23					

$$S_1 = \frac{0.047x_1}{S}$$

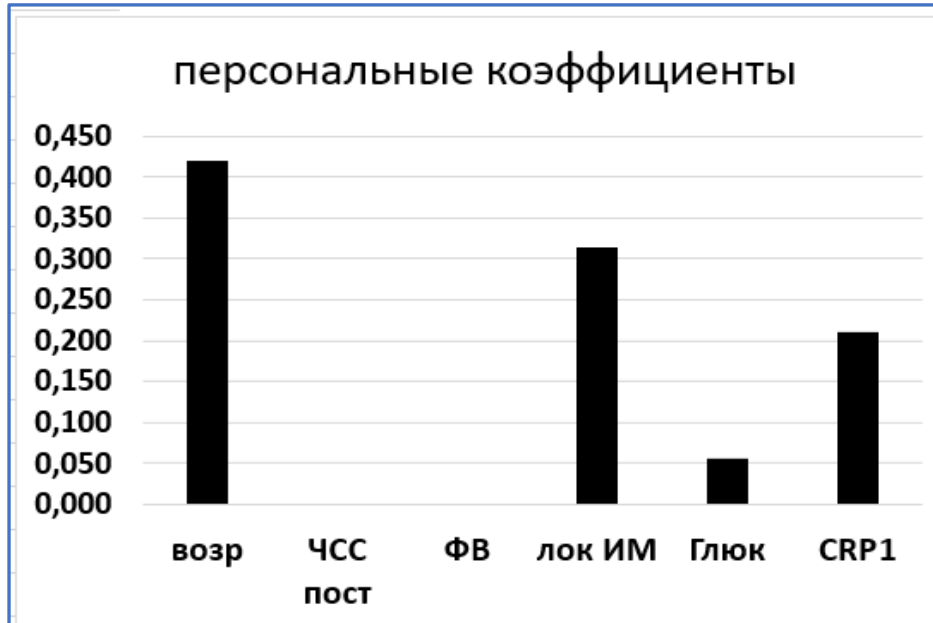
Расчет  
персонального  
коэффициента для  
возраста ( $S_1$ )

# Результаты

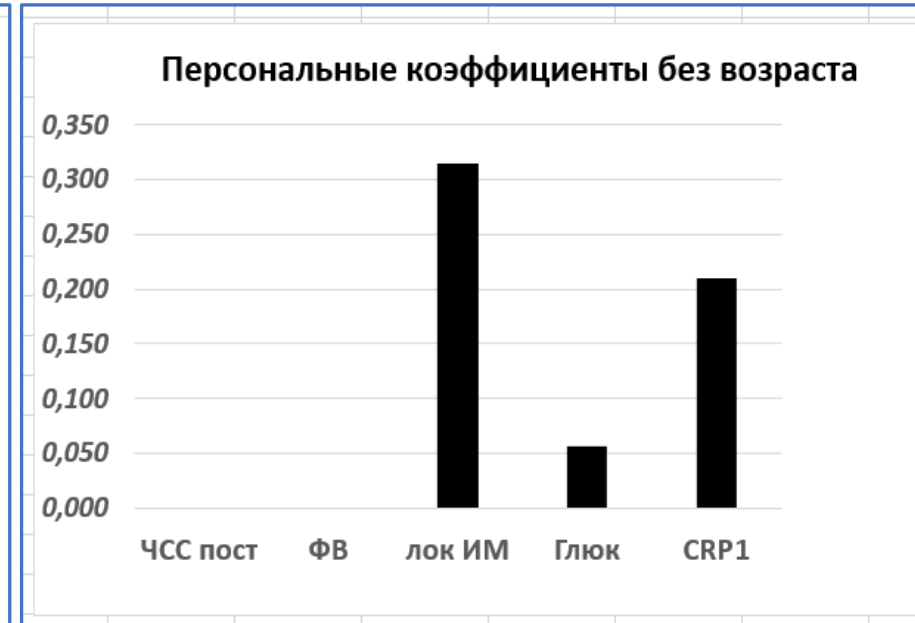
Калькулятор годичного прогноза повторных сердечно-сосудистых событий  
(«Персональный калькулятор больного»; реализован в табличном процессоре Excel)

## 2. Оценка персональных коэффициентов

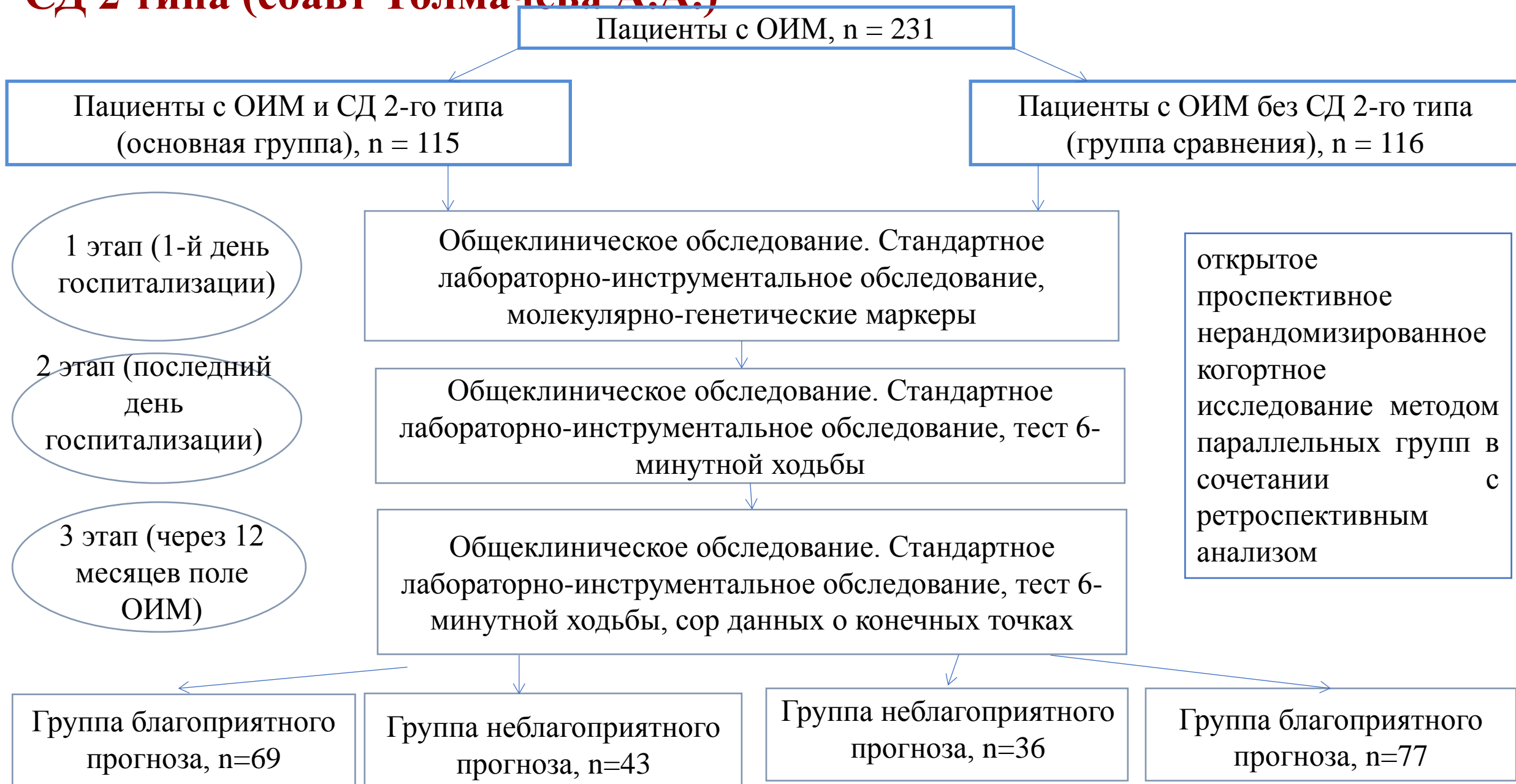
Графическое представление персональных коэффициентов (включая возраст)



Графическое представление персональных коэффициентов (исключая возраст)



# Калькулятор оценки вероятностного времени развития ИМ у больного СД 2 типа (соавт Толмачева А.А.)



# Калькулятор оценки вероятностного времени развития ИМ у больного СД 2 типа (соавт Толмачева А.А.)

Таблица коэффициентов парной корреляции

	<i>y</i>	<i>X1</i>	<i>x9</i>	<i>x10</i>	<i>x11</i>	<i>x13</i>	<i>x23</i>	<i>x29</i>	<i>x31</i>
<i>y</i>	1								
<i>X1</i>	-0,242	1,000							
<i>x9</i>	0,270	0,026	1,000						
<i>x10</i>	0,428	-0,198	0,347	1,000					
<i>x11</i>	0,233	0,110	0,052	0,322	1,000				
<i>x13</i>	-0,231	0,260	0,051	-0,076	-0,019	1			
<i>x23</i>	0,288	-0,037	0,148	0,112	-0,085	0,003	1,000		
<i>x29</i>	0,377	-0,144	0,199	0,250	0,021	-0,031	0,095	1,000	
<i>x31</i>	0,365	-0,077	0,041	0,269	0,048	0,074	0,174	0,279	1,000

**X1**-пол пациента,

**X9**-ХБП со снижением СКФ до 15- 60 мл/мин/1.73м<sup>2</sup>,

**X10**-диабетическая ретинопатия,

**X11**-периферическая полинейропатия,

**X13**-курение сигарет 1 пачка и более,

**X23**-число гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий по результатам селективной коронарографии,

**X29**-применение инсулина короткого действия в составе сахароснижающей терапии,

**X31**- применение инсулина длительного действия в составе сахароснижающей терапии.



## Калькулятор оценки вероятностного времени развития ИМ у больного СД 2 типа (соавт Толмачева А.А.)

$$\hat{y} = b_0 + b_1x_1 + b_9x_9 + b_{10}x_{10} + b_{11}x_{11} + b_{13}x_{13} + b_{23}x_{23} + b_{29}x_{29} + b_{31}x_{31}.$$

$\hat{Y}$ - прогнозное значение зависимой переменной, вычисленное по уравнению регрессии, при подстановки в него значений независимых переменных конкретного пациента.

$b_j$  – оценка (расчетная величина коэффициента регрессионной модели)

Для вычисления оценок используется метод наименьших квадратов. Нахождение этих оценок осуществлялось с использованием модуля РЕГРЕССИЯ табличного процессора Excel

### Вычисленные коэффициенты уравнения регрессии

	<i>Коэффициенты</i>
<i><b>Y-пересечение</b></i>	<i><b>-0,91</b></i>
<i><b>x1</b></i>	<i><b>-1,60</b></i>
<i><b>x9</b></i>	<i><b>2,05</b></i>
<i><b>x10</b></i>	<i><b>2,01</b></i>
<i><b>x11</b></i>	<i><b>4,93</b></i>
<i><b>x13</b></i>	<i><b>-1,83</b></i>
<i><b>x23</b></i>	<i><b>2,10</b></i>
<i><b>x29</b></i>	<i><b>4,26</b></i>
<i><b>x31</b></i>	<i><b>4,04</b></i>

$$\hat{y} = -0.91 - 1.60x_1 + 2.05x_9 + 2.01x_{10} + 4.93x_{11} - 1.83x_{13} + 2.10x_{23} + 4.26x_{29} + 4.04x_{31}$$

# Калькулятор оценки вероятностного времени развития ИМ у больного СД 2 типа (соавт Толмачева А.А.)

## Интерфейс вычисления прогнозного значения

	A	B	C	D	E	F	G
1							
2		<b>Коэффициенты модели</b>	<b>Обозначение переменных</b>	<b>Значение переменных</b>			
3		-1,6	x1	0			
4		2,05	x9	1			
5		2,01	x10	1			
6		4,93	x11	1			
7		-1,83	x13	0			
8		2,1	x23	2			
9		4,26	x29	0			
10		4,04	x31	1			
11							
12		<b>Прогнозное среднее значение срока наступления ИМ</b>					
13			<b>(в годах)</b>	<b>17,23</b>			
14							

Модель риска постинфарктной ХСН, учитывающая базовую терапию ХСН (соавт Мукарамов И.)

$$\hat{p}(X) = \frac{1}{1 + e^{-[21.897 + 14.542X_1 + 48.907X_2 + 32.339X_3 - 1.206X_4 - 19.873X_5 - 17.526X_6 - 0.309X_7]}}$$

X1 – применение АРНИ

X2 – фибрилляция предсердий

X3 – оценка острой сердечной недостаточности по Killip

X4 – показатель концентрации триглицеридов в крови

X5 – депрессия сегмента ST при поступлении в мм

X6 – наличие подъема сегмента ST при поступлении

X7 – значение фракции выброса левого желудочка

## Модель риска постинфарктной ХСН, учитывающая базовую терапию ХСН

	A	B	C	D	E	F	G	H
1		Обозначения переменных регрессионной модели	Обозначения коэффициентов регрессионной модели	Значения коэффициентов регрессионной модели				
2			b0	21,897				
3		X1	b1	14,542	порог=	0,4		
4		X2	b2	48,907				
5		X3	b3	32,339	Z(X)	P(Z)	Y предск	
6		X4	b4	-1,206	-35,707	0,00	0	
7		X5	b5	-19,873				
8		X6	b6	-17,526				
9		X7	b7	-0,309				
10					Прогноз БЛАГОПРИЯТНЫЙ			
11								
12		Введите значения переменных регрессионной модели (7 величин)						
13								
14		X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7
15		АРНИ	ФП	КИЛЛIP	ТАГ	СТ	Подъем СТ	ФВЛЖ
16		0	0	0	3,43	1,0	1	52

## **2 подхода в разработке модели риска:**

**с использованием свободной кроссплатформенной системы  
визуального программирования Orange и метод нелинейной  
регрессионной модели логистического типа**

# Дизайн исследования (соавт Пархоменко О.М.)

ретроспективное когортное исследование методом параллельных групп

Пациенты с ИБС, n = 202

```
graph TD; A[Пациенты с ИБС, n = 202] --> B[Пациенты с ИБС и прогрессирующим атеросклерозом (основная группа), n = 100]; A --> C[Пациенты с ИБС без прогрессирующего атеросклероза (группа сравнения), n = 102]; B --> D[Данные опроса, медицинских документов и баз данных, в т.ч. регистров ОКС и инсульта ГКБ1  
Общеклиническое обследование, стандартное лабораторно-инструментальное обследование  
тест 6-минутной ходьбы]; C --> D;
```

Пациенты с ИБС и прогрессирующим атеросклерозом (основная группа), n = 100

Пациенты с ИБС без прогрессирующего атеросклероза (группа сравнения), n = 102

Данные опроса, медицинских документов и баз данных, в т.ч. регистров ОКС и инсульта ГКБ1  
Общеклиническое обследование, стандартное лабораторно-инструментальное обследование  
тест 6-минутной ходьбы

# Методы исследования(3)

## Критерии включения и исключения

### Критерии включения:

- мужчины и женщины 38–74 лет с ИБС, подтвержденной по совокупности критериев, разработанных Европейским обществом кардиологов и Американской коллегией кардиологов (2019), национальными клиническими рекомендациями

### Критерии прогрессирующего атеросклероза:

-сочетание двух и более сердечно-сосудистых событий, произошедших в течение двух лет: ИМ или нестабильная стенокардия, стентирование артерий по неотложным показаниям, инсульт, тромбоз периферических артерий, критическая ишемия и ампутация нижних конечностей

### Критерии исключения:

- острые воспалительные заболевания;
- хронические заболевания в фазе обострения и/или неполной ремиссии;
- сахарный диабет 1 и 2 типа;
- другие специфические типы сахарного диабета;
- тяжелая печеночная и почечная недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EP1 <15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>);
- ФП любого типа
- кардиомиопатия (обструктивная, дилатационная и рестриктивная);
- гемодинамически значимые клапанные пороки сердца;
- тиреотоксикоз, гипотиреоз;
- злокачественные новообразования;
- хронический алкоголизм, психические расстройства;
- отсутствие подписанного добровольного информированного согласия



# Результаты (1) 1ый подход

## Построение регрессионной модели и калькулятора прогнозирования риска прогрессирующего атеросклероза у больных ИБС

X1 - возраст пациента

X2 - пол пациента

- X3 - стеноз сонных артерий на 50 % и более хотя бы на одной стороне
- X4 - артериальная гипертензия
- X5 - курение
- X6 - ожирение более 1 степени
- X7- стабильная стенокардия в анамнезе
- X8- уровень лейкоцитов в крови ЕД/л
- X 9-уровень креатинина крови
- X10- уровень С-реактивного протеина в мг/л
- X11-уровень общего холестерина крови в мм/л
- X12-уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в мм/л
- X13- уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в мм/л
- X14-фракция выброса левого желудочка в %
- X15-многососудистое поражение коронарного русла

Таблица коэффициентов парной корреляции для 15 переменных модели

	Y	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	X11	X12	X13	X14	X15
Y	1															
X1	-0,67	1														
X2	0,37	-0,36	1													
X3	-0,15	0,00	0,02	1,00												
X4	0,18	-0,14	-0,03	0,10	1											
X5	0,50	-0,43	0,41	0,40	0,15	1,00										
X6	-0,21	0,11	-0,16	0,11	-0,03	-0,05	1									
X7	0,60	-0,28	0,26	-0,02	0,17	0,27	-0,04	1,00								
X8	0,20	-0,30	-0,01	0,04	-0,01	0,19	0,14	0,11	1							
X9	0,36	-0,23	0,17	-0,07	0,04	0,28	0,05	0,24	0,23	1,00						
X10	0,20	-0,17	0,00	0,02	0,04	0,14	0,04	0,03	0,27	0,28	1					
X11	-0,10	-0,10	-0,09	0,03	-0,10	-0,07	0,00	-0,11	0,07	0,11	0,03	1,00				
X12	-0,45	0,26	-0,16	0,10	0,05	-0,19	0,14	-0,27	-0,02	-0,16	-0,07	0,18	1			
X13	0,19	-0,18	0,03	-0,07	-0,09	0,08	-0,04	0,09	0,07	0,18	0,06	0,67	-0,40	1,00		
X14	-0,27	0,14	-0,17	0,13	-0,02	-0,03	0,07	-0,21	0,00	-0,24	-0,13	0,06	0,19	-0,09	1	
X15	0,33	-0,15	-0,01	0,02	0,00	0,27	-0,04	0,22	0,13	0,06	0,02	-0,20	-0,15	-0,05	-0,07	1

## Результаты (2) 1ый подход

### Переменные в уравнении

		В	Среднеквадратическая ошибка	Вальд	ст. св.	Знач.
Шаг 1 <sup>a</sup>	VAR00002	-,440	,070	39,813	1	,000
	Константа	26,016	4,141	39,464	1	,000
Шаг 2 <sup>b</sup>	VAR00002	-,460	,083	30,439	1	,000
	VAR00008	4,112	,762	29,094	1	,000
Шаг 3 <sup>c</sup>	Константа	25,899	4,834	28,707	1	,000
	VAR00002	-,556	,122	20,858	1	,000
	VAR00008	3,973	,857	21,499	1	,000
Шаг 4 <sup>d</sup>	VAR00012	-2,146	,635	11,436	1	,001
	Константа	34,688	7,500	21,390	1	,000
	VAR00002	-,650	,150	18,834	1	,000
	VAR00004	-2,492	,974	6,549	1	,010
Шаг 5 <sup>e</sup>	VAR00008	4,074	,904	20,314	1	,000
	VAR00012	-2,260	,652	12,029	1	,001
	Константа	40,782	9,306	19,204	1	,000
	VAR00002	-,669	,149	20,025	1	,000
	VAR00004	-2,500	1,029	5,903	1	,015
	VAR00007	-1,349	,579	5,433	1	,020
Шаг 6 <sup>f</sup>	VAR00008	4,317	1,068	16,332	1	,000
	VAR00012	-1,954	,703	7,720	1	,005
	Константа	42,201	9,237	20,875	1	,000
	VAR00002	-,766	,183	17,441	1	,000
	VAR00004	-3,119	1,178	7,014	1	,008
	VAR00007	-1,678	,670	6,277	1	,012
	VAR00008	4,016	1,055	14,493	1	,000
Шаг 6 <sup>f</sup>	VAR00011	,082	,037	5,003	1	,025
	VAR00012	-1,989	,736	7,305	1	,007
	Константа	47,581	11,237	17,930	1	,000

# Результаты (3) 1ый подход

Для определения наиболее информативных независимых переменных в логистической регрессионной модели и коэффициентов этих переменных, использовался метод Вальда вперед

Таблица классификации<sup>а</sup>

Наблюдаемые		Предсказанные			
		VAR00001		Процент правильных	
		,00	1,00		
Шаг 1	VAR00001	,00	75	27	73,5
		1,00	0	100	100,0
	Общая процентная доля				86,6
Шаг 2	VAR00001	,00	89	13	87,3
		1,00	10	90	90,0
	Общая процентная доля				88,6
Шаг 3	VAR00001	,00	92	10	90,2
		1,00	6	94	94,0
	Общая процентная доля				92,1
Шаг 4	VAR00001	,00	94	8	92,2
		1,00	4	96	96,0
	Общая процентная доля				94,1
Шаг 5	VAR00001	,00	95	7	93,1
		1,00	4	96	96,0
	Общая процентная доля				94,6
Шаг 6	VAR00001	,00	96	6	94,1
		1,00	3	97	97,0
	Общая процентная доля				95,5

а. Значение отсечения - ,400

## Результаты (4) 1ый подход

### Коэффициенты вычисленных переменных уравнения логистической регрессии

 $b_j$ 

Обозначения в пакете SPSS	Обозначения в логистической модели	Коэффициенты	<i>P</i> -величина
VAR 00002	X1-возраст	-0,766	0,000
VAR 00004	X3-стеноз сонных артерий на 50 % и более хотя бы на одной стороне	-3,119	0,008
VAR 00007	X6-ожирение более 1 степени	-1,678	0,012
VAR 00008	X7-стабильная стенокардия в анамнезе	4,016	0,000
VAR 000011	X10-уровень С-реактивного протеина в мг/л	0,082	0,025
VAR 000012	X12-уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в мм/л	-1,989	0,007
Константа		47,581	0,000

# Результаты (5) 1ый подход

## Авторский способ определения риска прогрессирующего атеросклероза

$$\hat{p}(X) = \frac{1}{1 + e^{-[47.581 - 0.766X_1 - 3.119X_2 - 1.678X_3 + 4.016X_4 + 0.082X_5 - 1.989X_6]}}$$

X1- величина полных лет пациента на момент оценки,

X2-уровень стеноза сонных артерий (при сужении на 50 % просвета и более хотя бы на одной стороне значение указывают равным 1, при величине стеноза сонных артерий менее 50 % просвета — равным 0),

X3-при наличии у пациента ожирения более 1 степени значение указывают равным 1, при отсутствии — равным 0,

X4-при наличии стабильной стенокардии в анамнезе значение указывают равным 1, при ее отсутствии — равным 0,

X5-концентрация вчСРП указывается в мг/л,

X6-концентрация ХС ЛПВП указывается в мм/л

# Калькулятор определения риска прогрессирующего атеросклероза (пример прогрессирующего прогнозного течения атеросклероза; прогноз совпадает с реальной клинической картиной)

	A	B	C	D	E	F	G
1		Обозначения переменных регрессионной модели	Обозначения коэффициентов регрессионной модели	Значения коэффициентов регрессионной модели			
2			b0	47,581			
3		X1	b1	-0,766	порог=	0,4	
4		X3	b3	-3,119			
5		X6	b6	-1,678	Z(X)	Вероятность P(Z)	Y предск
6		X7	b7	4,016	6,634	1,00	1
7		X10	b10	0,082			
8		X12	b11	-1,989			
9							
10					Риск ускоренного развития атеросклероза <b>Высокий</b>		
11							
12		Введите значения переменных регрессионной модели (6 величин)					
13							
14		X1	X3	X6	X7	X10	X12
15		Возраст	Стеноз сонных артерий	Ожирение	Стенокардия в анамнезе	СРБ	ЛПВП
16		56	0	0	1	7,3	1,34

Пациент 45 Исход 1

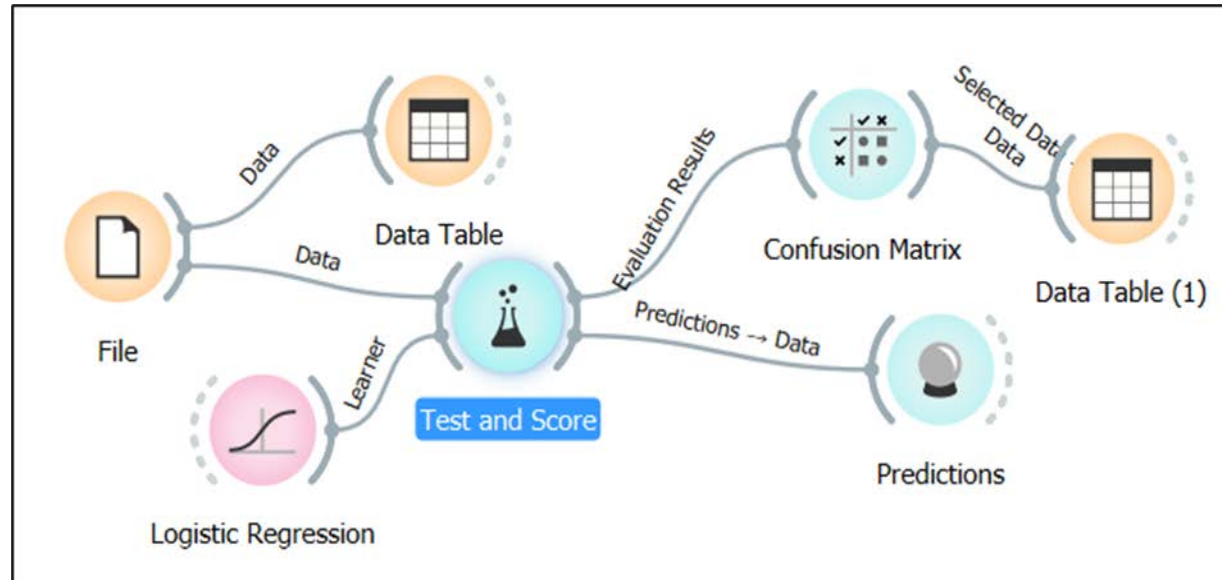
# Калькулятор определения риска прогрессирующего атеросклероза (пример спонтанного прогнозного течения атеросклероза; прогноз совпадает с реальной клинической картиной)

	В	С	Д	Е	Ф	Г
1	Обозначения переменных регрессионной модели	Обозначения коэффициентов регрессионной модели	Значения коэффициентов регрессионной модели			
2		b0	47,581			
3	X1	b1	-0,766	порог=	0,4	
4	X3	b3	-3,119			
5	X6	b6	-1,678	Z(X)	Вероятность P(Z)	Y предск
6	X7	b7	4,016	-4,628	0,01	0
7	X10	b10	0,082			
8	X12	b11	-1,989			
9						
10				Риск ускоренного развития атеросклероза НЕВЫСОК		
11						
12	Введите значения переменных регрессионной модели (6 величин)					
13						
14	X1	X3	X6	X7	X10	X12
15	Возраст	Стеноз сонных артерий	Ожирение	Стенокардия в анамнезе	СРБ	ЛПВП
16	65	0	0	0	3,0	1,34

Пациент В-60 Исход 0

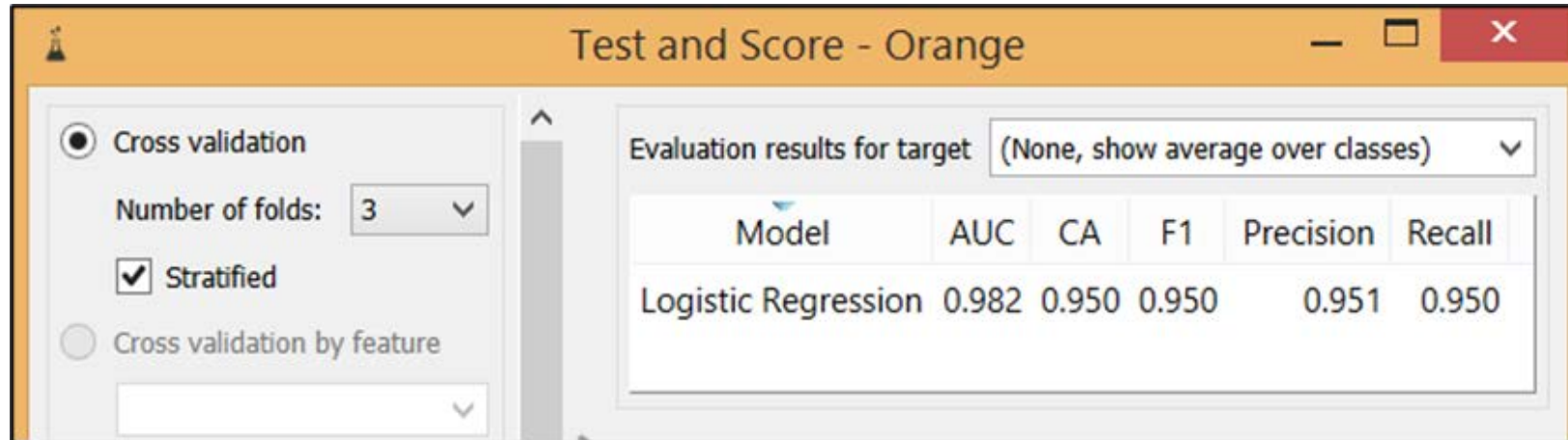


## Второй подход прогнозирования - машинное обучение с использованием свободной кроссплатформенная системы визуального программирования Orange (Словения)



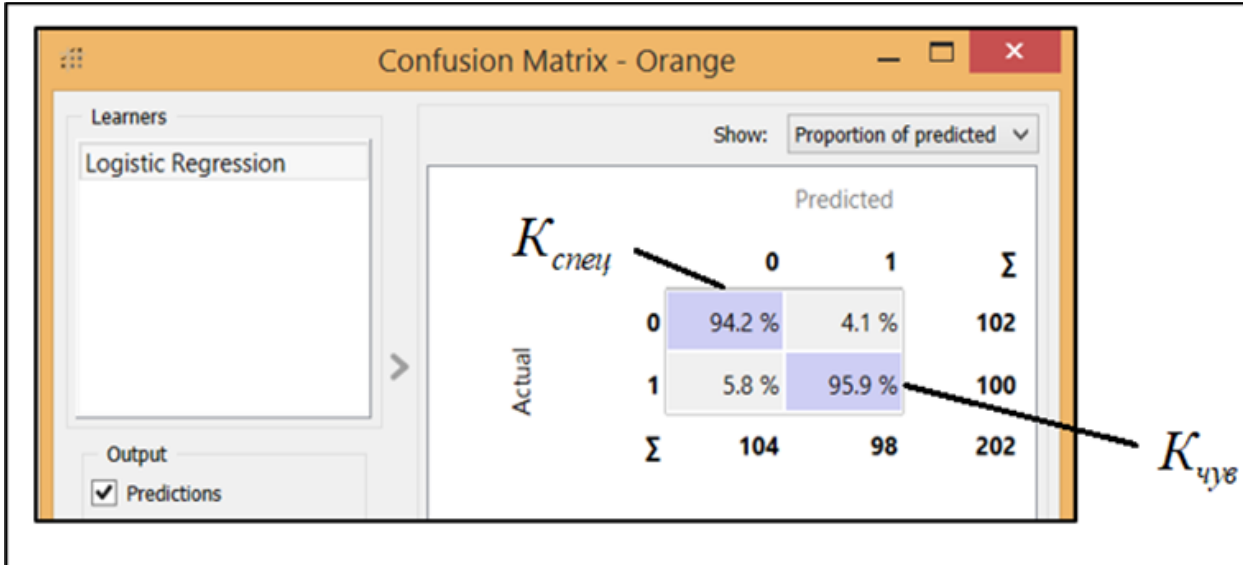
Рабочий процесс классификации объектов с помощью логистической регрессии, полученный визуальным программированием из модулей (виджетов), которые реализуют отдельные алгоритмы и функции

# Перекрестная проверка (cross-validation) рассматриваемого алгоритма в Orange



Окно перекрёстной проверки алгоритма логистической регрессии при  $N = 3$  и числе независимых переменных равным 15; коэффициент точности 0,950

# Окно матрицы разногласий с коэффициентами



$K_{чув}$  95.9%,  $K_{спец}$  94,2% при 15 независимых переменных

Таблица классификации<sup>а</sup>

Наблюдаемые		Предсказанные			
		VAR00001		Процент правильных	
		,00	1,00		
Шаг 1	VAR00001	,00	75	27	73,5
		1,00	0	100	100,0
Общая процентная доля					86,6
Шаг 2	VAR00001	,00	89	13	87,3
		1,00	10	90	90,0
Общая процентная доля					88,6
Шаг 3	VAR00001	,00	92	10	90,2
		1,00	6	94	94,0
Общая процентная доля					92,1
Шаг 4	VAR00001	,00	94	8	92,2
		1,00	4	96	96,0
Общая процентная доля					94,1
Шаг 5	VAR00001	,00	95	7	93,1
		1,00	4	96	96,0
Общая процентная доля					94,6
Шаг 6	VAR00001	,00	96	6	94,1
		1,00	3	97	97,0
Общая процентная доля					95,5

а. Значение отсечения - ,400

# Коэффициенты моделей с 6 и 15 независимыми переменными

Алгоритм	$K_{чув}$		$K_{спец}$		$K_{точ}$	
	6 переменных	15 переменных	6 переменных	15 переменных	6 переменных	15 переменных
Логистическая регрессия	95,1	<b>95,9</b>	94,1	<b>94,2</b>	94,6	<b>95,0</b>

## МОДЕЛЬ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ ИБС ВКЛЮЧАЛА 8 ФАКТОРОВ (Orange) соавт Кузин С.В.

- X1-пол;
- X2-возраст;
- X3- фракция выброса левого желудочка;
- X4-уровень общего холестерина;
- X5-уровень ЛПВП;
- X6-уровень ЛПНП;
- X7-наличие артериальной гипертензии;
- X8-сахарный диабет 2 типа.

коэффициент точности модели составляет 0.867;

почностные характеристики регрессионной модели были близкими с таковыми из Orange (Kчув=87.3, Kспец=90.0, Kточн=88.6)

## Какой из двух подходов предпочтительнее?

- оба подхода дают прогноз с практически одинаковой точностью
- реализация построенной регрессионной модели в виде калькулятора довольно проста («Excel есть у всех»), но построение самой модели (с отбором наиболее информативных независимых переменных) сложнее, чем в Orange
- в Orange программирование алгоритмов обработки данных представлено компактно, позволяет работать с данными разного объема

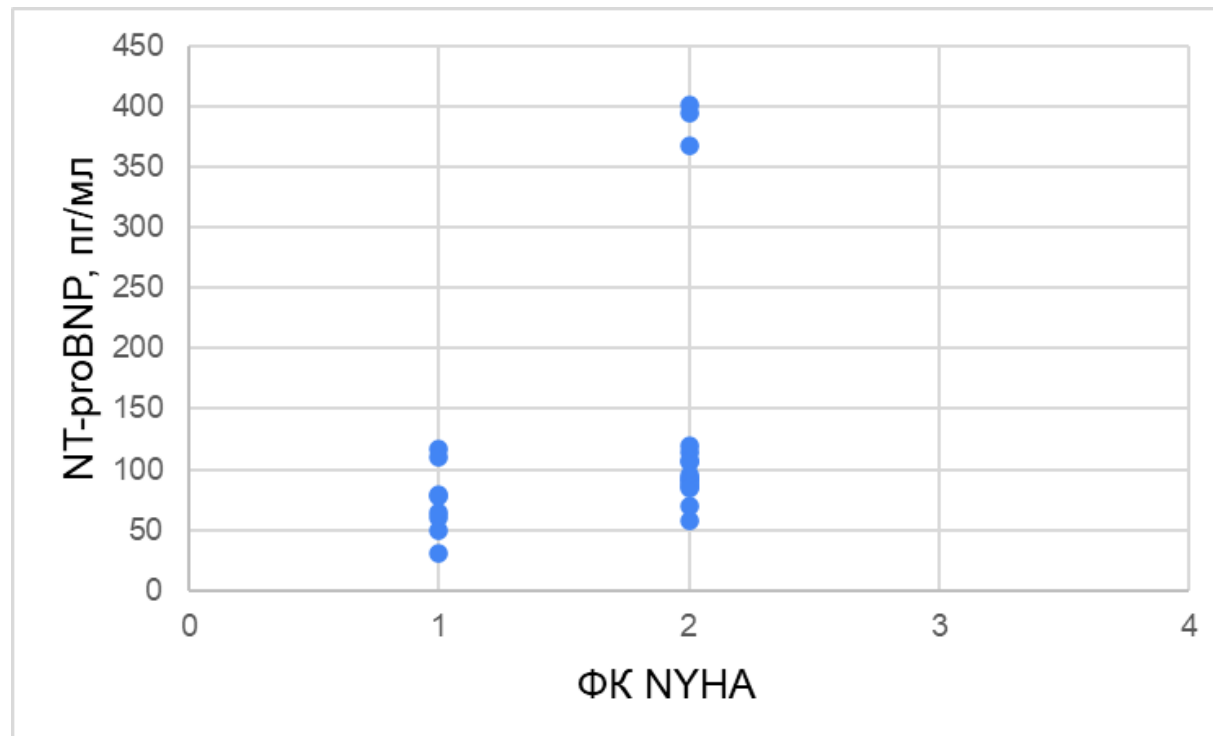
**Таким образом, изложенные два подхода могут успешно дополнять друг друга, служа одной цели-**

**построение более точных прогнозных моделей риска**

# Определение NT-proBNP для исключения гипердиагностики ХСН (соавт Медведева Е.)

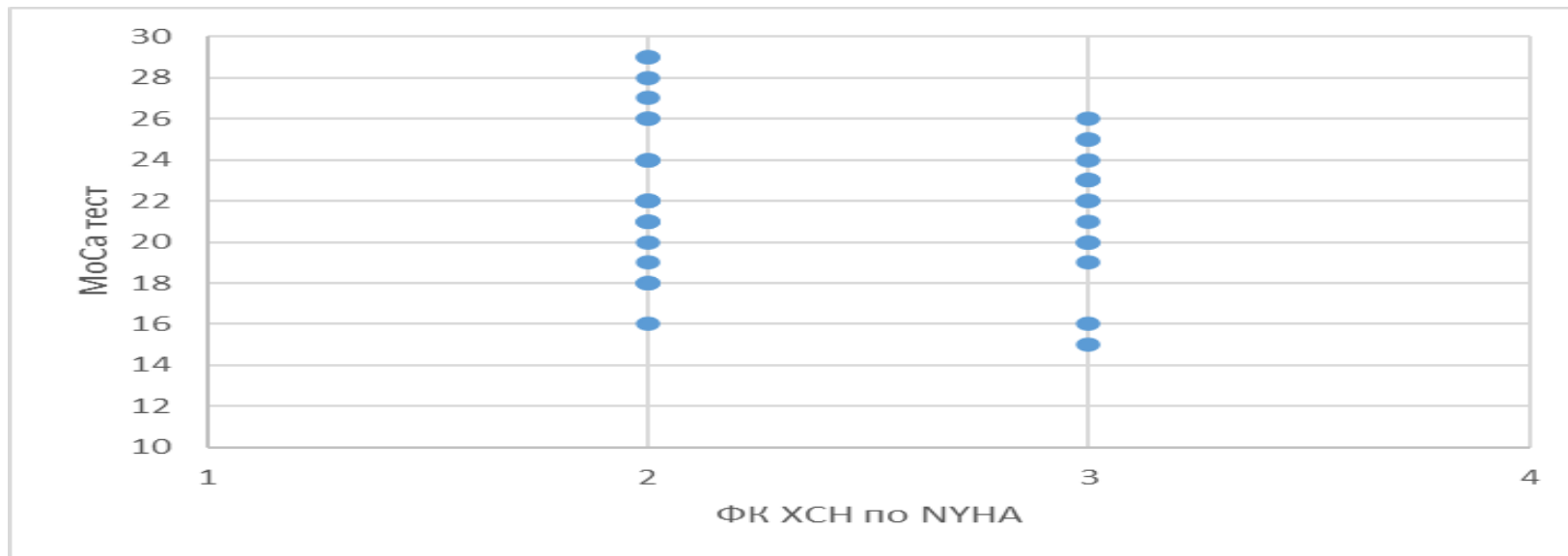
- В данную работу были включены 23 пациента, которым при госпитализации был поставлен диагноз ХСН с 1 ФК (8 человек) и 2 ФК (15 человек) по NYHA.
- Было проведено исследование уровней NT-proBNP, в результате чего значения выше нормы (>125 пг/мл) были обнаружены лишь у 3 пациентов. У остальных 20 пациентов значения NT-proBNP были в пределах нормы, что позволило пересмотреть наличие у них СН.

**Вывод:** при установлении диагноза ХСН и определении ФК по NYHA наблюдается гипердиагностика.



# Оценка когнитивных нарушений при различных ФК ХСН (соавт Алейникова А.)

- ❖ В данном исследовании было протестировано 40 пациентов, у которых была диагностирована ХСН с различным ФК (24 были с ФК 2 и 16 с ФК 3 по NYHA).
- ❖ В результате тестирования по монреальской когнитивной шкале (MoCa) было выявлено, что наличие когнитивных нарушений не зависело от ФК ХСН (средний балл для ФК 2 был 22, а для ФК 3 - 21,6). А также нами было замечено, что дисперсия была выше у пациентов с ФК 2, чем у пациентов с ФК 3 (14,1 и 10,1 соответственно)





# Биоинформатический поиск партнеров VDR в регуляторных районах генов, ассоциированных с atopическими заболеваниями

А. В. Попов, Д.Ю. Ощепков, В.А. Вавилин  
ФИЦ ФТМ, ИЦИГ СОРАН

**Актуальность.** Дефицит витамина Д ассоциирован с atopическими заболеваниями [1]. Действие витамина Д опосредовано его связыванием с рецептором витамина Д (VDR), образованием гетеродимерного комплекса, в состав которого входят лиганд, VDR, а также другие транскрипционные факторы (ТФ). Эти комплексы взаимодействуют с сайтами связывания (композиционными элементами, КЭ) регуляторных участков генов. Известно значительное количество ТФ-партнеров VDR, среди которых самым известным является RXRA. Однако, в пиках ChIP-seq КЭ к гетеродимеру VDR\_RXRA идентифицируются только в 11,5 % случаев [2], что говорит о возможности участия других ТФ в качестве партнеров VDR. Наша гипотеза состояла в том, что VDR может образовывать комплексы с транскрипционными факторами, КЭ к которым пока не найдены.

**Цель.** Выявление вероятных партнеров для VDR и их КЭ, которые могут участвовать в регуляции генов, ассоциированных с atopией.

**Результаты.** По итогам расчета в программе MCOT [3] самыми вероятными партнерами VDR оказались ТФ RXRA (P-value=6.0E-30), PPARC (P-value=2.1E-22), и NR2C2 (P-value=9.1E-34). Способность VDR образовывать КЭ с RXRA известна давно, однако для ТФ PPARC и NR2C2 это предсказано впервые.

## Результаты поиска КЭ в генах ассоциированных с атопическими заболеваниями

№	Ген	Наличие композиционных элементов в регуляторных областях гена к		
		VDR_RXRA	VDR_PPARG	VDR_NR2C2
1	DUSP10	да	да	да
2	BCL6	да	да	да
3	CD14	да	да	да
4	IRF5	да	да	да
5	NFKB1A	да	да	да
6	ITGAM	да	да	да
7	CD93	да	да	да
8	ICAM1	да	да	нет
9	INSR	нет	да	да

Таблица 1. Результаты поиска композиционных элементов VDR\_RXRA, VDR\_PPARG и VDR\_NR2C2 в генах, ассоциированных с атопией.

Всего было найдено 18 VDR\_RXRA КЭ, 22 VDR\_PPARG и 31 VDR\_NR2C2