Гельцер Б. И.¹, Шахгельдян К. И.², Рублев В. Ю.³,
Котельников В. Н.¹, Кригер А. Б.², Широбоков В. Г.⁴

¹ ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Школа биомедицины, Владивосток, Россия

² ФГБОУ ВО «Владивостокский государственный университет экономики и сервиса»,
Институт информационных технологий, Владивосток, Россия

³ ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница», Владивосток, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС», Москва, Россия

Методы машинного обучения в прогнозировании летальных исходов в стационаре у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования

Цель	Сравнительная оценка прогностической точности моделей летального исхода в стационаре у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после коронарного шунтирования (КШ), разработанных на основе современных технологий машинного обучения.
Материал и методы	Проведен ретроспективный анализ 866 электронных историй болезни пациентов (685 мужчин и 181 женщины), оперированных в 2008–2018 гг. по поводу ИБС методом КШ. Анализировали результаты клинических, лабораторных и инструментальных исследований, полученных до операции КШ. Больные были разделены на 2 группы: в 1-ю вошли 35 (4%) человек, умерших в течение первых 30 сут после КШ, во 2-ю – 831 (96%) пациент с благоприятным исходом операции. Предикторы летального исхода в стационаре выделяли путем многоступенчатой процедуры отбора с анализом статистических гипотез и расчетом весовых коэффициентов. Для построения моделей и верификации предикторов использовали методы машинного обучения: многофакторную логистическую регрессию (ЛР), случайный лес (СЛ) и искусственные нейронные сети (ИНС). Точность моделей оценивали по трем метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность и специфичность. Кросс-валидацию моделей проводили на тестовых выборках, а контрольную – на когорте пациентов с ИБС после КШ, данные которых не использовались при разработке моделей.
Результаты	Выделены следующие 7 факторов риска летального исхода в стационаре из шкалы EuroSCORE II с наибольшим предиктивным потенциалом – фракция выброса (ФВ) <30%, ФВ 30–50%, возраст больных, недавно перенесенный инфаркт миокарда, поражения периферических артериальных бассейнов, экстренность КШ, хроническая сердечная недостаточность III–IV функциональных классов, и 5 дополнительных предикторов – частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, наличие аортального стеноза, индекс относительной толщины (ИОТ) задней стенки левого желудочка (ЛЖ) и относительный индекс массы миокарда ЛЖ (ОИММЛЖ). Авторские модели на основе методов ЛР, СЛ и ИНС имели более высокие значения AUC и чувствительность по сравнению с классической шкалой EuroSCORE II. Модель ИНС с включением предикторов ИОТ и ОИММЛЖ демонстрировала максимальный уровень прогностической точности, что иллюстрировалось значениями метрик качества: AUC 93%, чувствительность 90%, специфичность 96%. Прогностическая устойчивость моделей подтверждалась результатами контрольной валидации.
Заключение	Использование современных технологий машинного обучения позволило разработать новый алгоритм отбора предикторов и высокоточные модели прогнозирования летального исхода в стационаре после КШ.
Ключевые слова	Методы машинного обучения; прогностические модели; коронарное шунтирование; летальные исходы в стационаре
Для цитирования	Geltser B. I., Shahgeldyan K. J., Rublev V. Y., Kotelnikov V. N., Kriger A. B., Shirobokov V. G. Machine Learning Methods for Prediction of Hospital Mortality in Patients with Coronary Heart Disease after Coronary Artery Bypass Grafting. Kardiologiia. 2020;60(10):38–46. [Russian: Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Рублев В. Ю., Котельников В. Н., Кригер А. Б., Широбоков В. Г. Методы машинного обучения в прогнозировании летальных исходов в стационаре у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. Кардиология. 2020;60(10):38–46]
Автор для переписки	Шахгельдян Карина Иосифовна. E-mail: carinash@vvsu.ru

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из основных причин инвалидизации и смертности населения в большинстве стран мира. Операции коронарного шунтирования (КШ) относятся к одним из наиболее распространенных видов восстановления коронарного кровотока, в связи с чем постоянно возрастает интерес к изучению роли факторов, влияющих на риск развития неблагоприятных исходов оперативного лечения. По данным Американской ассоциации сердца, частота летальных исходов в стационаре после операции КШ составляет 1–3% среди пациентов моложе 70 лет и 5–6% среди лиц старше 70 лет [1]. В последние годы в клинической кардиологии все чаще используются унифицированные инструменты прогнозирования неблагоприятных событий, разработанные по данным крупных проспективных исследований. К классическим моделям прогноза летального исхода в стационаре, т.е. в течение 30 дней после КШ, относят шкалы EuroSCORE II и STS Score (The Society of Thoracic Surgeons). Первая из них включает 18 предикторов, характеризующих клинико-функциональный статус больных до операции, виды и срочность кардиохирургических вмешательств [2]. Класс убедительности и доказательности этой модели составляет IIa с уровнем достоверности B. В модели стратификации риска Общества торакальных хирургов STS Score в модификации 2014 г. используются 40 клинических и 2 ангиографических предиктора (класс доказательности IB). В рекомендациях 2018 г. рабочей группы по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS) подтверждается, что шкалы EuroSCORE II и STS Score имеют сопоставимую прогностическую ценность в оценке риска летального исхода в стационаре после КШ. Обе прогностические системы демонстрировали приемлемую валидность при использовании на различных когортах больных, которым выполнялось КШ [3]. В ряде работ указывается на более высокую прогностическую способность шкалы EuroSCORE II и завышенную оценку рисков, рассчитанных по модели STS Score [4]. Отсутствие «идеальных» прогностических технологий инициирует все большее количество исследований, в которых на основе современных методов машинного обучения реализуются подходы, направленные на совершенствование существующих и разработку новых моделей, стратифицирующих риск летального исхода в стационаре после КШ. Помимо логистической регрессии (ЛР), применяемой в классических шкалах, для построения новых моделей используются такие методы машинного обучения, как дерево принятия решений, случайный лес (СЛ), машина опорных векторов, наивный байесовский классификатор, регрессия Кокса, искусственные нейронные сети (ИНС) и др. [5, 6]. Повышение качества прогнозирования и управления риска-

ми должно обеспечиваться за счет междисциплинарной кооперации клиницистов и специалистов в области обработки и анализа данных, результатом которой может быть создание информационных систем, поддерживающих принятие обоснованных врачебных решений.

Цель исследования

Цель исследования: сравнительная оценка точности моделей прогнозирования летального исхода в стационаре у больных ИБС после операции КШ, разработанных на основе современных технологий машинного обучения.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ базы данных 866 электронных историй болезни пациентов (685 мужчин и 181 женщина) в возрасте от 35 до 81 года с медианой (Me) 63 года, оперированных в 2008–2018 гг. по поводу ИБС методом КШ в отделении сердечно-сосудистой хирургии ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1» г. Владивостока. Все операции КШ были проведены в условиях искусственного кровообращения.

Среди обследованной когорты было выделено 2 группы лиц. В 1-ю из них вошли 35 (4%) больных, умерших в течение первых 30 сут после КШ, во 2-ю – 831 (96%) больной с благоприятным исходом операции. Причиной смерти у 26 больных 1-й группы был интра- и послеоперационный инфаркт миокарда (ИМ), у 6 больных – послеоперационная острая почечная недостаточность. В остальных случаях летальные исходы были связаны с развитием панкреонекроза (1), субарахноидального кровоизлияния (1) и медиастинита (1).

На первом этапе исследования для выделения потенциальных предикторов, линейно связанных с летальными исходами в стационаре, с помощью тестов Стьюдента, Манна–Уитни, хи-квадрат и Фишера был проведен сравнительный анализ 99 факторов, включающих результаты клинических, лабораторных и инструментальных исследований у больных 1-й и 2-й групп до операции КШ. Для дальнейшего анализа отбирали показатели со статистически значимыми межгрупповыми различиями. На втором этапе исследования с помощью однофакторных моделей летального исхода в стационаре уточняли предиктивный потенциал выделенных факторов на основе расчета весовых коэффициентов, характеризующих степень влияния отдельных показателей на риск летального исхода. Разработка указанных моделей проведена на нормализованных данных. На третьем этапе на исследуемой когорте анализировали прогностическую точность шкалы EuroSCORE II, используя 3 метрики: чувствительность и специфичность, которые рассчитывали по отношению к риску смерти >5%, а также площадь под ROC-кривой (AUC). В связи с тем, что среди ана-

лизируемого контингента отсутствовали пациенты, находящиеся до КШ на гемодиализе, в критическом состоянии, имеющие низкую мобильность, активный эндокардит или выраженную неврологическую дисфункцию, из дальнейшего исследования были исключены соответствующие предикторы шкалы EuroSCORE II. На данном этапе были разработаны авторские модели прогнозирования летального исхода в стационаре на основе многофакторной ЛР с использованием предикторов шкалы EuroSCORE II и дополнительных факторов, выделенных на первом и втором этапах исследования. Процедура кросс-валидации моделей обеспечивалась многократным рандомизированным разделением когорты обследованных на обучающую и тестовую выборки в соотношении 75 и 25% соответственно. При этом в тестовые выборки включалось одинаковое число умерших: 8 случайно выбранных пациентов. Контрольная валидация осуществлялась также на когорте из 45 больных ИБС (20 умерших в течение 30 сут после КШ и 25 – с благоприятным исходом операции), оперированных методом КШ в 2015–2019 гг. в отделении сердечно-сосудистой хирургии Медицинского центра Дальневосточного федерального университета. Выборка больных с благоприятным исходом операции была сформирована случайным образом.

На четвертом этапе исследования разрабатывали модели летального исхода в стационаре на основе методов СА и ИНС. Повышение прогностической точности авторских моделей осуществляли за счет расширения спектра предикторов, не входящих в шкалу EuroSCORE II, а также за счет подбора параметров моделей. Основными параметрами разработанных моделей СА были 1000 деревьев для «голосования» и от 6 до 8 признаков для расщепления. Архитектура моделей ИНС включала 3 скрытых слоя с 7–10 нейронами в каждом. Модели обучали на нормализованных данных. Основным условием включения новых предикторов в модели было улучшение качества последних. С учетом несбалансированности выборок заключение о повышении прогностической точности модели принималось при выполнении двух условий: увеличение значений, по крайней мере, одной из трех метрик качества при стабильном или возросшем уровне обобщенной метрики, полученной как среднее между чувствительностью и специфичностью. В нашем исследовании обобщенная метрика соответствовала результату выбора модели, полученному при использовании коэффициента корреляции Мэтьюса, который часто применяется в задачах с несбалансированной выборкой [7]. Определение чувствительности и специфичности выполняли по отношению к риску смерти >5%, что соответствовало уровню высокого риска согласно шкале EuroSCORE II.

В процессе статистической обработки данных у всех больных рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), индекс

коморбидности Чарлсона, а также эхокардиографические индикаторы гипертрофии левого желудочка (ЛЖ): индекс относительной толщины (ИОТ) задней стенки ЛЖ и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Для исключения влияния гендерного фактора ИММЛЖ нормировали на верхнюю границу его референтных значений, ассоциированных с полом: 115 г/м² для мужчин и 95 г/м² для женщин с вычислением относительного индекса массы миокарда ЛЖ (ОИММЛЖ).

Анализ данных и разработку моделей выполняли на языке R в среде R-studio ver. 1.0.153 и на языке Python ver. 3.7.4. Для построения ИНС использовали библиотеки Keras и Tensorflow.

Результаты

Статистический анализ факторов, характеризующих клинико-функциональный статус больных ИБС 1-й и 2-й групп до операции КШ, показал, что большинство из них достоверно не различаются (табл. 1). Так, из 18 непрерывных и категориальных переменных шкалы EuroSCORE II статистически значимые межгрупповые различия фиксировались только по 7 параметрам, к которым относились возраст, фракция выброса (ФВ) ЛЖ <30%, ФВ ЛЖ 30–50%, ранее перенесенный ИМ, атеросклеротическое поражение периферических артериальных бассейнов, экстренность операции КШ, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III–IV функциональных классов (ФК). Для построения прогностических моделей факторы риска летального исхода в стационаре, ранее апробированные в шкале EuroSCORE II, были дополнены новыми показателями, которые по результатам предварительной обработки данных обладали наибольшим предиктивным потенциалом. К этим факторам относились систолическое АД (САД), пульсовое АД (ПАД), индекс коморбидности Чарлсона и наличие аортального стеноза. Наибольшее отношение шансов (ОШ), характеризующее степень влияния отдельных факторов на вероятность летального исхода в стационаре, имелось при ФВ ЛЖ <30% (ОШ 11,8 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,4 до 66,5); ФВ ЛЖ 30–50% (ОШ 3 при 95% ДИ от 1,5 до 6,9); недавно перенесенном ИМ (ОШ 5,6 при 95% ДИ от 2,8 до 11,4); экстренной операции КШ (ОШ 5,4 при 95% ДИ от 1,7 до 14,3); ХСН III–IV ФК (ОШ 5,1 при 95% ДИ от 2,5 до 10,3), наличии аортального стеноза (ОШ 4,5 при 95% ДИ от 1,44 до 11,73). ОШ других категориальных показателей было существенно ниже и статистически незначимо. Например, сочетание ИБС с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) или с сахарным диабетом (СД) 2-го типа не увеличивало риск летального исхода в стационаре. Комбинация ИБС с аортальным стенозом повышала вероятность неблагоприятного исхода, а сочетание ИБС с недоста-

Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика больных ИБС до операции КШ по предикторам EuroSCORE II с дополнениями

Показатели	Объем выборки	1-я группа, n=35	2-я группа, n=831	ОШ (95% ДИ)	p
Всего пациентов, n (%)	866	35 (4)	831 (96)	–	–
Женщины, n (%)	866	10 (28,6)	171 (20,6)	1,56 (от 0,7 до 3,2)	0,35
Мужчины, n (%)	866	25 (71,4)	660 (79,4)	0,64 (от 0,31 до 1,44)	0,36
Возраст, годы, M±SD	866	66,9±5,5	62,9±7,5	–	0,001
Клиренс креатинина ≤50 мл/мин, n (%)	687	7 (20)	65 (10%)	2,3 (от 0,88 до 5,2)	0,109
Клиренс креатинина 50–85 мл/мин, n (%)	687	21 (60)	373 (57,2%)	1,11 (от 0,53 до 2,4)	0,97
Заболевания периферических артерий, n (%)	840	18 (51,4)	238 (29,6)	2,6 (от 1,3 до 5,4)	0,0066
Операция на сердце в анамнезе, n (%)	840	5 (14,3)	75 (9,3)	1,66 (от 0,54 до 4,1)	0,49
Недавно перенесенный ИМ, n (%)	839	19 (55,9)	140 (17,4)	5,6 (от 2,8 до 11,4)	<0,0001
ФВ ЛЖ 30–50%, n (%)	797	16 (45,7)	168 (22)	3 (от 1,5 от 6,9)	0,0023
ФВ ЛЖ <30%, n (%)	797	2 (5,7)	4 (0,52)	11,8 (от 1,4 до 66,5)	0,013
ХСН III–IV ФК, n (%)	854	17 (48,6)	130 (15,6)	5,1 (от 2,5 до 10,3)	<0,0001
Нестабильная стенокардия, n (%)	862	16 (45,7)	460 (55,6)	0,67 (от 0,33 до 1,33)	0,33
Стабильная стенокардия IV ФК, n (%)	862	3 (8,6)	30 (3,6)	2,6 (от 0,56 до 7,9)	0,3
СрДЛА 31–55 мм рт. ст., n (%)	778	7 (20)	111 (14,9)	1,4 (от 0,56 до 3,2)	0,56
СрДЛА ≥55 мм рт. ст., n (%)	778	1 (2,8)	13 (1,7)	1,8 (от 0,07 до 9,8)	1
Экстренная операция КШ, n (%)	861	5 (14,3)	25 (3)	5,4 (от 1,7 до 14,3)	0,002
СД, n (%)	866	7 (20)	28 (23,6)	0,82 (от 0,32 до 1,8)	0,77
ХОБЛ, n (%)	866	6 (17,1)	90 (10,8)	1,7 (от 0,63 до 4)	0,37
Креатинин сыворотки крови*, мкмоль/л, M±SD	768	111,13±30	103,5±21	–	0,15
ФВ ЛЖ*, %, M±SD	797	50,2±11,8	57,7±9,6	–	0,0007
Индекс коморбидности*	864	5,5±1,61	4,7±1,66	–	0,0049
ИМТ*, кг/м², M±SD	771	27,6±6,2	28,8±5,2	–	0,28
Статус курения*, n (%)	859	12 (34,3)	262 (31,5)	1,1 (от 0,54 до 2,3)	0,87
ЧСС*, M±SD	866	74,5±16,6	70±10	–	0,12
САД*, мм рт. ст., M±SD	866	125,7±17,6	133,2±18,2	–	0,018
ДАД*, мм рт. ст., M±SD	866	76,7±9,7	79,2±8,1	–	0,15
ПАД*, мм рт. ст., M±SD	866	48,9±10,3	54±13,9	–	0,0078
Наличие АГ*, n (%)	861	28 (80)	768 (92,4)	0,3 (от 0,13 до 0,78)	0,011
ИОТ задней стенки ЛЖ*, M±SD	786	0,39±0,1	0,42±0,09	–	0,123
ОИММЛЖ*, M±SD	694	1,12±0,346	1,1±0,9	–	0,8
Аортальный стеноз*, n (%)	866	5 (14,3)	30 (3,6)	4,5 (от 1,44 до 11,73)	0,0069

В таблицу включены предикторы EuroSCORE II и дополнительные факторы с наибольшим предиктивным потенциалом. ОШ рассчитывали только для категориальных переменных; * – дополнительные факторы. ИБС – ишемическая болезнь сердца; КШ – коронарное шунтирование; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ФВ – фракция выброса; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; СрДЛА – среднее давление в легочной артерии; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМТ – индекс массы тела; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия; ЛЖ – левый желудочек; ИОТ – индекс относительной толщины; ОИММЛЖ – относительный индекс массы миокарда левого желудочка.

точностью митрального, аортального или трикуспидального клапанов не влияло на ближайшие результаты КШ. На этом фоне индекс Чарлсона, указывающий на тяжесть сочетанной патологии, был статистически значимо выше у больных 1-й группы, что ассоциировалось с их более старшим возрастом, значения которого учитываются при расчете данного показателя. Статистический анализ показал также отсутствие межгрупповых различий по таким признакам, как ИМТ, статус курения, частота сердечных сокращений (ЧСС), диастолическое АД (ДАД), гипертрофия миокарда ЛЖ, концентрация креатинина в сыворотке крови и его клиренс. При этом уровень САД

и ПАД у лиц 1-й группы был достоверно ниже, чем во 2-й группе, что может объясняться большей распространенностью среди этих больных аортального стеноза (14,3% против 3,6% соответственно) и меньшей долей артериальной гипертензии (80% против 92,4% соответственно).

На втором этапе исследования для верификации влияния отдельных факторов риска на риск летального исхода в стационаре нами были построены однофакторные модели летального исхода в стационаре с расчетом весовых коэффициентов, характеризующих предиктивную ценность анализируемых показателей (табл. 2). Данный подход существенно расширяет возможности для обработ-

Таблица 2. Весовые коэффициенты однофакторных моделей логистической регрессии для оценки риска госпитальной летальности

Показатель	Коэф- фициент	Стан- дартная ошибка	P
Возраст	0,0788	0,0257	0,0021
Женщины	0,4343	0,3839	0,25793
Клиренс креатинина ≤50 мл/мин	0,8143	0,4423	0,0656
Клиренс креатинина 50–85 мл/мин	0,1151	0,5398	0,7451
Поражение периферических артерий	0,9253	0,3469	0,0077
Операция на сердце в анамнезе	0,4838	0,4980	0,3313
Ранее перенесенный ИМ	1,7285	0,3518	0,0000009
ФВ ЛЖ 30–50%	1,0851	0,3503	0,0020
ФВ ЛЖ <30%	2,4423	0,8841	0,0057
ХСН III–IV ФК	1,6105	0,3515	0,000005
Нестабильная стенокардия	–0,3977	0,3465	0,2510
Стабильная стенокардия IV ФК	0,9125	0,318	0,1486
СрДЛА 31–55 мм рт. ст.	0,3546	0,4349	0,4148
СрДЛА ≥55 мм рт. ст.	0,5031	1,0525	0,6326
Экстренная операция КШ	1,6752	0,5240	0,0014
Другие операции, исключая операции на сердце	–12,4024	840,2741	0,9882
Сахарный диабет 2-го типа	–0,2108	0,4304	0,6243
ХОБЛ	0,5327	0,4622	0,2491
Креатинин*, мкмоль/мл	0,01331	0,0065	0,0413
Индекс коморбидности*	0,2722	0,0948	0,0041
ИМТ*	–0,0456	0,0355	0,1993
Статус курильщика*	0,0043	0,0097	0,6603
ЧСС*	0,0276	0,0116	0,0172
САД*	–0,0294	0,0122	0,0160
ДАД*	–0,0386	0,0220	0,0796
ПАД*	–0,0348	0,0163	0,0331
ИОТ*	–2,2966	2,2428	0,3058
ОИММЛЖ*	0,0194	0,1734	0,9109
Аортальный стеноз*	1,4929	0,5176	0,0039

* – дополнительные факторы; ИМ – инфаркт миокарда; ФВ – фракция выброса; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; СрДЛА – среднее давление в легочной артерии; КШ – коронарное шунтирование; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМТ – индекс массы тела; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое артериальное давление; ИОТ – индекс относительной толщины; ОИММЛЖ – относительный индекс массы миокарда левого желудочка.

ки и анализа информации за счет более детальной оценки степени влияния потенциальных предикторов на результирующую переменную. В результате анализа было установлено, что максимальное значение весового коэффициента (2,44) ассоциируется с ФВ ЛЖ <30%. Сопоставимыми с ним по величине и уровню достоверности были такие переменные, как недавно перенесенный ИМ, экстренность операции, ХСН III–IV ФК, ФВ ЛЖ 30–50%, нали-

чие аортального стеноза. Менее заметное, но достоверное влияние на ближайшие результаты КШ оказывали поражения периферических артериальных бассейнов, возраст больных, ЧСС, САД, ПАД, индекс коморбидности.

На третьем этапе исследования авторами были разработаны 2 варианта многофакторных моделей летального исхода в стационаре (табл. 3). В первой из них были использованы 7 предикторов шкалы EuroSCORE II, а во второй они были дополнены 2 новыми факторами (ЧСС и аортальный стеноз), высокий прогностический потенциал которых был подтвержден в процессе валидации моделей. При построении последних было установлено, что предикторы в форме непрерывных переменных (возраст, уровень креатинина в сыворотке крови и ФВ) по отношению к их категориальным аналогам, которые используются в шкале EuroSCORE II, обладали лучшими прогностическими свойствами, что подтверждалось метриками качества. В то же время такие предикторы EuroSCORE II, как гендерная принадлежность, ХСН II ФК, стабильная стенокардия IV ФК, ХОБЛ, САД 2-го типа, СрДЛА в авторских многофакторных моделях были статистически незначимы. Напротив, фактор недавно перенесенного ИМ, прогностическая ценность которого в шкале EuroSCORE II была недостаточной ($p > 0,05$), в авторской модели приобретал существенное прогностическое значение ($p < 0,0001$). Это может объясняться большей долей больных с перенесенным ранее ИМ среди лиц 1-й группы по сравнению со 2-й (55,9% против 17,4%). Необходимо также отметить, что в шкале EuroSCORE II использовалась комбинация линейно зависимых показателей возраста и клиренса креатинина, что создавало проблему мультиколлинеарности, ограничивающей ее прогностическую эффективность. Для решения данной проблемы в авторской модели летального исхода в стационаре применяли линейно независимые предикторы (возраст и концентрацию креатинина в сыворотке крови), что позволило повысить точность прогноза. Аналогичные действия, исключающие наличие в одной модели летального исхода в стационаре двух коррелирующих признаков, были выполнены и в отношении показателей САД и ПАД, которые были прямо взаимосвязаны с уровнем ЧСС, а также линейно зависимых факторов возраста и индекса коморбидности. В разработанных моделях все весовые коэффициенты предикторов, за исключением ФВ, имели положительное значение, что указывало на увеличение риска летального исхода в стационаре при наличии этих признаков или повышении их уровня (см. табл. 3). Так, увеличение возраста, концентрации креатинина в сыворотке крови или ЧСС ассоциируется с возрастающим риском летального исхода в стационаре. Напротив, отрицательное значение весового коэффициента ФВ указывает на снижение веро-

Бисопролол / Периндоприл

БИСОПРОЛОЛ
+
ПЕРИНДОПРИЛ

ПРЕСТИЛОЛ®
10 мг/10 мг

Стабильная хроническая сердечная недостаточность**

1 таблетка
в день

****Со сниженной систолической функцией левого желудочка у взрослых пациентов, которым показана терапия бисопрололом и периндоприлом в соответствующих дозах**

[illegible]

**Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.*

АО «Сервье». 125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7, этаж 7/8/9. Тел. 8 (495) 709-0000
Материал предназначен для специалистов здравоохранения

Таблица 3. Весовые коэффициенты предикторов многофакторных моделей ЛР для прогнозирования госпитальной летальности после операции КШ

Предиктор	Авторская модель ЛР с предикторами EuroSCORE II		Авторская модель ЛР с предикторами EuroSCORE II и дополнениями	
	коэффициент и 95% ДИ	p	коэффициент и 95% ДИ	p
Возраст	0,056 (от 0,0024 до 0,11)	0,04	0,059 (от 0,0054 до 0,12)	0,04
Креатинин сыворотки крови	0,015 (от 0 до 0,03)	0,05	0,015 (от 0 до 0,03)	0,07
Заболевания периферических артерий	0,89 (от 0,12 до 1,66)	0,023	1 (от 0,22 до 1,81)	0,014
Недавно перенесенный ИМ	1,76 (от 0,98 до 2,53)	<0,0001	1,93 (от 1,13 до 2,77)	<0,0001
ФВ	-0,042 (от -0,078 до -0,0065)	0,02	-0,044 (от -0,08 до -0,008)	0,026
Экстренная операция КШ	1,71 (от 0,38 до 3,04)	0,011	1,59 (от 0,18 до 2,87)	0,011
ХСН III–IV ФК	1,69 (от 0,89 до 2,53)	<0,0001	1,73 (от 0,83 до 2,53)	<0,0001
ЧСС*	–	–	0,032 (от 0,004 до 0,06)	0,021
Аортальный стеноз*	–	–	1,61 (от 0,25 до 2,83)	0,0074
Константа	-7,5 (от -11,6 до -3,31)	0,000045	-10,13 (от -15,4 до -5,3)	0,00007

Уровень креатинина, ФВ и ЧСС представлены в форме непрерывных факторов; * – дополнительные факторы; ФВ – фракция выброса; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ЧСС – частота сердечных сокращений. ЛР – логистическая регрессия; КШ – коронарное шунтирование; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда.

Таблица 4. Оценка точности авторских моделей для прогнозирования госпитальной летальности после операции КШ

Метод	Предиктор	Тестовые выборки			Выборка для валидации		
		AUC	чувствительность	специфичность	AUC	чувствительность	специфичность
ЛР EuroSCORE II	EuroSCORE II (18)	0,75	0,25	0,92	0,62	0,24	1
ЛР-I	EuroSCORE II (7)	0,83	0,74	0,78	0,62	0,85	0,53
ЛР-II	EuroSCORE II (7) + ЧСС + аортальный стеноз	0,85	0,7	0,8	0,71	0,67	0,69
СЛ-I	EuroSCORE II (7)	0,71	0,69	0,71	0,62	0,71	0,53
СЛ-II	EuroSCORE II (7) + ЧСС + аортальный стеноз + САД	0,78	0,82	0,74	0,67	0,71	0,69
ИНС-I	EuroSCORE II (7)	0,85	0,798	0,895	0,71	0,73	0,72
ИНС-II	EuroSCORE II (7) + ЧСС + аортальный стеноз + САД	0,89	0,83	0,92	0,74	0,76	0,72
ИНС-III	EuroSCORE II (7) + ЧСС + аортальный стеноз + САД+ИОТ + ОИММЛЖ	0,93	0,90	0,96	0,803	0,857	0,75

КШ – коронарное шунтирование; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ИОТ – индекс относительной толщины; ОИММЛЖ – относительный индекс массы миокарда левого желудочка. В скобках указано количество предикторов шкалы EuroSCORE II.

ятности неблагоприятного исхода КШ при увеличении данного фактора.

Сравнительный анализ индикаторов прогностической точности выявил определенные различия моделей EuroSCORE II и авторских многофакторных моделей ЛР (табл. 4). Было установлено, что качество прогноза по метрикам AUC, чувствительности и специфичности для классической шкалы EuroSCORE II с 18 предикторами составляло 0,73; 0,25 и 0,92 соответственно. Эти результаты свидетельствуют о ее недостаточной точности при апробации на анализируемой когорте и необходимости совершенствования. Авторская модель ЛР-I, построенная на 7 статистически значимых предикторах EuroSCORE II, обеспечила на тестовой выборке определенный рост чувствительности (0,74) и AUC (0,83) на фоне более низкой специфичности (0,78). Модель ЛР-II с дополнительным параметром ЧСС и признаком аортального стеноза позволила увеличить специфичность до 0,8 и AUC до 0,85. С целью получения более точ-

ного прогноза нами были разработаны модели на основе других методов машинного обучения: СЛ и ИНС. Построение последних осуществлялось с использованием предикторов EuroSCORE II и их комбинаций с дополнительными факторами. Модель СЛ-I показала худшую эффективность прогнозирования по отношению к ЛР-I и ЛР-II, но лучшую – по отношению к классической модели EuroSCORE II за счет более высокой чувствительности (0,69 против 0,25). После включения дополнительных предикторов (ЧСС, САД и аортальный стеноз) чувствительность модели СЛ-II возросла до 0,82. Значительно более высокую точность показали модели ИНС, что иллюстрировалось лучшими метриками качества. При этом максимальный уровень прогноза точности достигался в модели ИНС-III при включении в ее структуру предикторов ИОТ и ОИММЛЖ. В этих случаях AUC составила 93%, чувствительность 90%, а специфичность – 96%. Результаты контрольной валидации авторских моделей на когорте пациентов из другого лечебного учрежде-

ния показали их прогностическую устойчивость, что подтверждалось метриками качества (см. табл. 4). При этом модель ИНС-III демонстрировала максимальную точность прогноза, что подтверждало высокий предиктивный потенциал индикаторов гипертрофии ЛЖ.

Обсуждение

Методы машинного обучения относятся к основным инструментам искусственного интеллекта и все шире используются в различных областях клинической физиологии и медицины, в том числе в прогностических исследованиях [8]. Одним из основных преимуществ современных технологий машинного обучения по отношению к классическим методам статистики является их способность к обработке и анализу множества переменных, выявлению скрытых или неочевидных закономерностей, а также извлечению новых знаний (Data Mining). За последние годы интерес к этому направлению существенно возрос в связи с общим трендом развития цифровых технологий и их внедрением в различные проекты персонализированной медицины [9].

В настоящей работе прогнозирование вероятности летального исхода в стационаре после КШ базировалось на результатах анализа предоперационного статуса больных, что соответствует концепции скрининговой системы EuroSCORE II. Высокое качество предикторов летального исхода в стационаре в нашем исследовании обеспечивалось многоступенчатой процедурой отбора, которая, помимо традиционных статистических методов, включала оценку их информативности с помощью весовых коэффициентов, полученных при построении однофакторных моделей ЛР. Использование данного алгоритма позволило ранжировать отдельные предикторы по степени влияния на вероятность летального исхода в стационаре. Из структуры многофакторных моделей ЛР исключались коррелирующие переменные в связи с проблемой мультиколлинеарности, ухудшающей их прогностический потенциал [10].

Выполнение этих условий позволило повысить прогностическую ценность данных моделей, что иллюстрировалось положительной динамикой метрик качества. Вместе с тем известно, что мультиколлинеарность не является ограничением для моделей на основе СЛ и ИНС [11]. Это позволило при построении последних использовать более широкий спектр дополнительных предикторов и не разобщать их. Так, в построении модели ИНС-III помимо 7 факторов EuroSCORE II, ЧСС, САД, признака аортального стеноза участвовали индикаторы гипертрофии ЛЖ – ИОТ и ОИММЛЖ. Их включение в эту модель позволило максимально повысить уровни AUC, специфичности и чувствительности. Неслучайность комбинации данных предикторов в одной модели

может объясняться закономерной патофизиологической взаимосвязью аортального стеноза с индикаторами гипертрофии ЛЖ и более низким уровнем САД, что было характерным для больных с неблагоприятным исходом КШ. Клиническое значение гипертрофии миокарда ЛЖ в прогнозировании летального исхода в стационаре ассоциируется с ограничением резерва коронарного кровотока на фоне сокращения количества микрососудов на единицу ткани миокарда и увеличением интракардиального сосудистого сопротивления. Кроме того, соотношения показателей ИОТ и ИММЛЖ характеризуют не только выраженность гипертрофии ЛЖ, но и варианты его ремоделирования, что в дальнейшем может быть использовано для детализации прогноза летального исхода в стационаре. Ранее было показано, что у больных ИБС увеличение ИММЛЖ имеет большее прогностическое значение в отношении смертности, чем степень повышения АД, причем наихудший прогноз отмечается при концентрическом типе ремоделирования ЛЖ [12].

В нашем исследовании высокая точность авторских моделей ЛР, СЛ и ИНС подтверждалась многоступенчатой процедурой валидации на тестовых выборках, что иллюстрировалось возрастающими значениями метрик качества, а также контрольной валидацией на когорте пациентов из другого лечебного учреждения. При этом система оценки рисков по шкале EuroSCORE II показала менее точные результаты прогноза по сравнению с авторскими моделями, что было связано, прежде всего, с ее низкой чувствительностью. По мнению ряда авторов, наилучшую прогностическую способность модели чаще всего демонстрируют в тех популяциях, от которых были получены исходные данные [13]. Меньшая эффективность прогнозирования на других популяциях может объясняться региональными особенностями ресурсного обеспечения здравоохранения и другими факторами. Именно поэтому наличие и постоянная актуализация региональных регистров больных ИБС с применением современных методов машинного обучения для обработки и анализа больших данных будут способствовать получению более точной прогностической информации и повышению качества оказания специализированной медицинской помощи.

Заключение

Разработанный алгоритм обработки и анализа больших объемов данных, характеризующих клинико-функциональный статус больных ишемической болезнью сердца до операции коронарного шунтирования, обеспечил высокое качество отбора предикторов летального исхода в стационаре. Прогностические модели на основе методов логистической регрессии, случайного леса и искусственных нейронных сетей показали преимуще-

ства в точности расчета риска неблагоприятного исхода коронарного шунтирования по сравнению с классической шкалой EuroSCORE II. К универсальным предикторам, определяющим высокую точность прогнозирования, помимо 7 факторов шкалы EuroSCORE II, относились такие показатели, как частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление и наличие аортального стеноза. Модель искусственных нейронных сетей-III продемонстрировала наибольшую предсказательную ценность за счет предикторов «индекс относительной толщины задней стенки левого желудочка» и «относительный индекс массы миокарда левого желудочка». Перспективы

дальнейших исследований по данной проблеме связаны с расширением обучающих выборок за счет привлечения данных из других лечебных учреждений, что будет способствовать повышению точности моделей.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов 18-29-03131 и 19-29-01077.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 12.05.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bokeria L.A., Sokolskaya N.O., Kopylova N.S., Alshibaya M.M. Echocardiographic predictors of the severity of the early postoperative period in patients after surgical myocardial revascularization. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2015;60(5):8–11. [Russian: Бокерия Л.А., Сокольская Н.О., Копылова Н.С., Алшибая М.М. Эхокардиографические предикторы тяжести течения раннего послеоперационного периода у больных после хирургической реваскуляризации миокарда. *Анестезиология и реаниматология*. 2015;60(5):8–11]
2. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR et al. EuroSCORE II. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012;41(4):734–45. DOI: 10.1093/ejcts/ezs043
3. Ad N, Holmes SD, Patel J, Pritchard G, Shuman DJ, Halpin L. Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2016;102(2):573–9. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.105
4. Yamaoka H, Kuwaki K, Inaba H, Yamamoto T, Kato TS, Dohi S et al. Comparison of modern risk scores in predicting operative mortality for patients undergoing aortic valve replacement for aortic stenosis. *Journal of Cardiology*. 2016;68(2):135–40. DOI: 10.1016/j.jcc.2015.08.017
5. Allyn J, Allou N, Augustin P, Philip I, Martinet O, Belghiti M et al. A Comparison of a Machine Learning Model with EuroSCORE II in Predicting Mortality after Elective Cardiac Surgery: A Decision Curve Analysis. *PLOS ONE*. 2017;12(1):e0169772. DOI: 10.1371/journal.pone.0169772
6. Kilic A, Goyal A, Miller JK, Gjekmarkaj E, Tam WL, Gleason TG et al. Predictive Utility of a Machine Learning Algorithm in Estimating Mortality Risk in Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2020;109(6):1811–9. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.09.049
7. Boughorbel S, Jarray F, El-Anbari M. Optimal classifier for imbalanced data using Matthews Correlation Coefficient metric. *PLOS ONE*. 2017;12(6):e0177678. DOI: 10.1371/journal.pone.0177678
8. Steele AJ, Denaxas SC, Shah AD, Hemingway H, Luscombe NM. Machine learning models in electronic health records can outperform conventional survival models for predicting patient mortality in coronary artery disease. *PLOS ONE*. 2018;13(8):e0202344. DOI: 10.1371/journal.pone.0202344
9. Cuocolo R, Perillo T, De Rosa E, Ugga L, Petretta M. Current applications of big data and machine learning in cardiology. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2019;16(8):601–7. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.08.002
10. Ranganathan P, Pramesh CS, Aggarwal R. Common pitfalls in statistical analysis: Logistic regression. *Perspectives in Clinical Research*. 2017;8(3):148–51. DOI: 10.4103/picr.PICR_87_17
11. Strobl C, Boulesteix A-L, Kneib T, Augustin T, Zeileis A. Conditional variable importance for random forests. *BMC Bioinformatics*. 2008;9(1):307. DOI: 10.1186/1471-2105-9-307
12. Luan L, Hu H, Li S-C. A Review of Studies of Quality of Life for Chinese-Speaking Patients with Ischemic Heart Disease. *Value in Health Regional Issues*. 2018;15:82–90. DOI: 10.1016/j.vhri.2017.08.013
13. Alizadehsani R, Abdar M, Roshanzamir M, Khosravi A, Kebria PM, Khozeimeh F et al. Machine learning-based coronary artery disease diagnosis: A comprehensive review. *Computers in Biology and Medicine*. 2019;111:103346. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2019.103346