

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»

Школа медицины

На правах рукописи

Циванюк Михаил Михайлович

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ
КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ
СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST**

3.1.20 – Кардиология (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук,
профессор, чл.-корреспондент РАН
Гельцер Борис Израйльевич

Владивосток – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 4 |
| ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРАТИФИКАЦИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА И ТЕХНОЛОГИЯХ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)..... | 12 |
| 1.1 Острый коронарный синдром без подъема ST: патофизиологические механизмы, клинические варианты и стратификация рисков неблагоприятных сердечно-сосудистых событий | 12 |
| 1.2 Методы машинного обучения как инструмент прогностических исследований при ишемической болезни сердца | 22 |
| 1.3 Методы машинного обучения в прогнозировании обструктивных и необструктивных поражений коронарного русла при ишемической болезни сердца..... | 34 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ | 44 |
| 2.1 Клиническая характеристика больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST..... | 44 |
| 2.2 Методы исследования..... | 50 |
| 2.2.1 Лабораторное исследование | 50 |
| 2.2.2 Электрокардиография..... | 51 |
| 2.2.3 Эхокардиография | 51 |
| 2.2.4 Селективная коронарография | 52 |
| 2.3 Дизайн исследования | 54 |
| 2.4 Методы статистической обработки..... | 55 |
| 2.5 Методы машинного обучения..... | 58 |
| ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ПРЕДИКТИВНОЙ ЦЕННОСТИ ФАКТОРОВ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА, ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ И ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST | 60 |

| | |
|--|-----|
| 3.1 Оценка предиктивного потенциала факторов кардиометаболического риска и их значение в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий | 61 |
| 3.2 Электрокардиографические, эхокардиографические и липидные показатели в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема ST | 71 |
| ГЛАВА 4. ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ, ЛИПИДНОГО СПЕКТРА, ИХ СООТНОШЕНИЙ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ..... | 83 |
| 4.1 Разработка прогностических моделей обструктивного поражения коронарных артерий по результатам оценки предиктивного потенциала показателей клинического анализа крови, липидного спектра и их соотношений | 84 |
| 4.2 Разработка интегрированной модели для предтестовой верификации обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема ST и оценка ее прогностической точности..... | 93 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 97 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 109 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 110 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 113 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из основных причин смертности в современном мире и тяжелым экономическим бременем для государства и общества. По оценке Всемирной организации здравоохранения в 2019 году смертельные исходы 8,9 миллионов человек были связаны с ИБС, что составило около 16% от всех смертей в мире [1]. В половине случаев ИБС дебютирует острым коронарным синдромом (ОКС), который является наиболее частой причиной экстренной госпитализации больных. ОКС может быть как клиническим проявлением обострения хронической ИБС, так и первым признаком поражения коронарных артерий (КА) [2]. Ежегодно в России фиксируется более 500 тыс. случаев ОКС, из которых на долю инфаркта миокарда (ИМ) приходится 36,4%, а на нестабильную стенокардию (НС) – 63,6%. Принимается выделение двух форм ОКС: с подъемом сегмента ST (ОКСпST) и без подъема (ОКСбпST). Наиболее распространенным морфологическим субстратом ОКСпST является острая тромботическая окклюзия одной из эпикардиальных артерий, в отличие от ОКСбпST, который имеет более широкий спектр патофизиологических механизмов [2, 3]. Следует отметить, что последние годы все больше публикаций указывают на рост числа лиц без обструктивного поражения КА (ОПКА) среди больных с подозрением на ИБС [4, 5]. Так, в российском исследовании пограничные и гемодинамически значимые стенозы КА у больных с клиническими признаками стабильной ИБС по результатам инвазивной коронарографии (КАГ) были выявлены только в 40% случаев. Согласно данным национального регистра США в ходе проведения инвазивной КАГ необструктивные поражения КА (НПКА) были выявлены у 58% больных с подозрением на ИБС. Результаты недавнего мета-анализа демонстрировали отсутствие стенозирующего коронаосклероза у 67% больных со стабильной стенокардией, а среди пациентов с ОКСбпST – в 13% случаев [6]. По данным крупнейших международных медицинских регистров было показано, что распространенность НПКА при различных клинических вариантах

ИМ составляет от 5% до 25% [7]. К одной из причин ОКСбпST у лиц с НПКА относится спазм КА. Другими детерминантами этого синдрома являются микрососудистый спазм, спонтанная диссекция КА, миокардиальные мостики и кардиомиопатия такоцубо [8-17]. Согласно исследованиям ряда авторов, эпикардиальный и микрососудистый спазм КА у пациентов с ангинозными болями на фоне НПКА зафиксирован в 57 % случаев [18]. Тем не менее, несмотря на все усилия по совершенствованию алгоритмов диагностики ИБС большинство авторов отмечают достаточно высокий уровень выявления НПКА среди лиц, направляемых на инвазивную КАГ. Это может указывать на неэффективное использование ресурсов здравоохранения [19]. Кроме того, пациенты с недостаточным уровнем показаний к проведению процедуры подвергаются неоправданному риску инвазивной процедуры [20-23]. Вместе с тем, в настоящее время не существует общепринятых алгоритмов неинвазивной верификации ОПКА, что послужило поводом для разработки диагностических стратегий, которые обоснованно сокращали потребность в инвазивной визуализации КА у пациентов с различными клиническими вариантами ИБС [22, 24]. Одним из таких подходов является создание прогнозных моделей, характеризующих вероятность ОПКА у больных с ОКСбпST на основе технологий искусственного интеллекта (ИИ). Методы машинного обучения (МО) относят к основным инструментам ИИ и все чаще используются в диагностических и прогностических исследованиях в отечественной и зарубежной клинической кардиологии, в том числе у больных ИБС. Вместе с тем, имеется незначительное количество научных исследований, в которых эти методы были использованы для прогнозирования ОПКА у пациентов с ОКСбпST. При этом в большинстве публикаций по этой проблеме отмечается, что дальнейшее совершенствование прогностических технологий с использованием современных методов МО может быть реализовано только благодаря междисциплинарной научной кооперации клиницистов и специалистов в области ИИ.

Цель исследования

Оценка предиктивного потенциала клинико-функциональных показателей у больных с ОКСбпST и разработка прогностических моделей ОПКА на основе современных методов МО.

Задачи исследования

1. Разработать алгоритм оценки предиктивного потенциала клинико-функциональных показателей для прогнозирования обструктивного поражения КА до проведения инвазивной КАГ у больных с ОКСбпST на основе комплекса методов математической статистики и машинного обучения.

2. Оценить предиктивный потенциал факторов кардиометаболического риска (КМР) для прогнозирования обструктивного коронаросклероза у больных с ОКС без подъема сегмента ST.

3. Определить прогностическую ценность электрокардиографических (ЭКГ), эхокардиографических (ЭхоКГ) и липидных показателей для предтестовой верификации обструктивного поражения КА у больных с ОКС без подъема сегмента ST.

4. Оценить предиктивный потенциал показателей клинического анализа крови (КАК), их соотношений с индикаторами липидного спектра и разработать прогностические модели обструктивного поражения КА.

5. На основе комплексного анализа клинико-функциональных и лабораторных показателей больных ОКС без подъема сегмента ST разработать интегрированную прогностическую модель верификации обструктивного поражения КА.

Научная новизна исследования

Впервые сформирована и зарегистрирована база данных российской когорты больных с ОКСбпST, которая предназначена для разработки прогностических моделей ОПКА до проведения инвазивной КАГ. Впервые на основе комплексного анализа клинико-функциональных показателей больных с ОКСбпST разработан многоступенчатый алгоритм отбора предикторов для

прогнозирования ОПКА. Алгоритм включал процедуры выделения прогностически значимых диапазонов или критериальных границ анализируемых факторов, обладающих наибольшим предиктивным потенциалом, расчет весовых коэффициентов, соответствующих значимости влияния отдельных признаков на конечную точку исследования, и разработку прогностических моделей ОПКА с использованием современных методов МО. Впервые для прогнозирования ОПКА у больных ОКСбпСТ проведен анализ предиктивного потенциала факторов КМР, который позволил верифицировать комплекс показателей с наибольшей предсказательной ценностью и разработать на их основе ансамбль моделей с использованием многофакторной логистической регрессии (МЛР), демонстрировавшей более высокую точность по сравнению с другими методами МО. Впервые для верификации ОПКА у больных с ОКСбпСТ выполнена оценка прогностического потенциала показателей ЭКГ и ЭхоКГ, по результатам которой выделены наиболее значимые предикторы ОПКА: глобальная продольная систолическая деформация (ГПСД) и фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Необходимо отметить, что, несмотря на ключевое значение ЭКГ в диагностике ОКС, в нашей работе ни один из ее показателей не обладал достаточной прогностической ценностью для верификации ОПКА. Впервые проведена оценка предиктивного потенциала показателей КАК и их соотношений с индикаторами липидного спектра для прогнозирования ОПКА у больных с ОКСбпСТ, которая позволила верифицировать комплекс предикторов и разработать на их основе прогнозные модели ОПКА, демонстрирующие высокие метрики качества. Впервые был продемонстрирован предиктивный потенциал доступных в рутинной клинической практике лабораторных данных: было показано, что прогностическая ценность комбинированных индексов, выраженных соотношениями показателей КАК, липидных показателей и их сочетанием, превосходит прогностическую ценность отдельных показателей КАК и липидного спектра. Впервые на основе анализа клинических и функциональных показателей больных с ОКСбпСТ разработана интегрированная модель на основе МЛР, включающая комбинацию из 10 показателей: возраст >55 лет для мужчин и >65 лет

- для женщин, триглицериды (ТГ) $\geq 1,6$ ммоль/л, соотношение холестерина (ХС) липопротеинов высокой (ХС ЛВП) к липопротеинам низкой плотности (ХС ЛНП) $< 0,3$ усл. ед., ГПСД ЛЖ $< 19\%$, лимфоциты (LYM) $< 19\%$, соотношение окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) $\geq 0,9$ усл. ед., ОТ/рост $\geq 0,69$ усл. ед., ФВ ЛЖ 42–60 %, гематокрит (НСТ) $> 49\%$ и иммуно-воспалительный индекс (СИ) > 1000 усл. ед. Данная модель обладала лучшими прогностическими свойствами (площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,85, точность (Ac) – 0,79, чувствительность (Se) – 0,79, специфичность (Sp) – 0,83) по сравнению с алгоритмами, включающими отдельные факторы КМР, ЭхоКГ, КАК и их соотношений с индикаторами липидного спектра.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанные в нашем исследовании модели позволяют с высокой прогностической точностью верифицировать ОПКА у больных с ОКСбпСТ до проведения инвазивной КАГ. Их внедрение в клиническую практику может быть полезным в качестве дополнительного инструмента поддержки принятия врачебных решений, ограничивающим случаи необоснованного применения КАГ, неоправданные риски инвазивной процедуры и нерациональные расходы здравоохранения. На основе полученных данных была разработана программа для ЭВМ «Программа диагностики предтестовой вероятности обструктивного поражения коронарных артерий у больных с подозрением на ишемическую болезнь сердца» (№2022619434 от 20.05.2022г.). База данных «Прогностическая оценка обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST» (№2022620797 от 15.04.2022г.) позволяет исследователям осуществлять разработку, валидацию и апробацию прогностических моделей МО.

Методология и методы исследования

В соответствии с целью и задачами, поставленными в данной работе, был разработан дизайн исследования, включающий формирование базы данных 600 больных с ОКСбпСТ, подвергшихся инвазивной КАГ, анализ прогностического потенциала их клинико-функциональных показателей методами математической статистики и разработку прогностических моделей на основе современных методов

МО. Клинико-функциональный статус больных оценивали по 90 параметрам, включающим факторы КМР, данные ЭКГ, ЭхоКГ и показатели КАК, липидного спектра и их соотношений.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Алгоритм отбора предикторов, включающий определение их прогностически значимых диапазонов, пороговых значений и весовых коэффициентов, позволяет повысить вероятность верификации ОПКА у больных с ОКСбпСТ до проведения инвазивной КАГ. Ансамбль моделей МЛР, включающий 9 факторов КМР, демонстрировал более высокую предсказательную ценность, чем модели на основе машины опорных векторов (SVM) и случайного леса (СЛ).

2. Анализ предиктивного потенциала клинико-функциональных показателей у больных с ОКСбпСТ указывал на отсутствие прогностической ценности индикаторов ЭКГ для оценки степени поражения КА. Среди показателей ЭхоКГ и липидного обмена наибольшим предиктивным потенциалом обладали ХС ЛВП/ХС ЛНП $<0,3$ усл. ед., ГПСД ЛЖ $<19\%$ и ФВ ЛЖ $42-60\%$. Модель на основе МЛР отличалась более высокой точностью по сравнению с моделями на основе других методов МО.

3. Среди показателей КАК и их соотношений с индикаторами липидного спектра лучшим предиктивным потенциалом в отношении ОПКА обладают LYM $<19\%$, НСТ $>49\%$, моноциты (MON)/ХС ЛВП $>0,8$ усл. ед., нейтрофилы (NEUT)/ХС ЛВП $>5,7$ усл. ед. и NEUT/LYM >3 усл. ед. Интегрированная прогностическая модель ОПКА, структура которой включает 10 предикторов (возраст >55 лет для мужчин и >65 лет – для женщин, ТГ $\geq 1,6$ ммоль/л, ХС ЛВП/ХС ЛНП $<0,3$ усл. ед., ГПСД ЛЖ $<19\%$, LYM $<19\%$, ОТ/ОБ $\geq 0,9$ усл. ед., ОТ/рост $\geq 0,69$ усл. ед., ФВ ЛЖ $42-60\%$, НСТ $>49\%$ и SPI >1000 усл. ед.), является надежным инструментом прогнозирования ОПКА у больных с ОКСбпСТ.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в программы учебного процесса специалитета и ординатуры Школы медицины ДВФУ, в практическую деятельность ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница №1» и КГБУЗ

«Владивостокская клиническая больница №1». Оформлены свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа диагностики предтестовой вероятности обструктивного поражения коронарных артерий у больных с подозрением на ишемическую болезнь сердца» (№2022619434 от 20.05.2022г.) и базы данных «Прогностическая оценка обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST» (№2022620797 от 15.04.2022г.).

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Научные положения и выводы диссертации аргументированы, обоснованы и достоверны. Фактические материалы, представленные в диссертации, целиком соответствуют первичной документации. Достоверность полученных результатов и выводов основана на достаточном объеме выборки, использовании современных методов математической статистики и МО.

Материалы и отдельные положения диссертации были представлены на XIX-ой национальной конференции по искусственному интеллекту с международным участием (КИИ-2021, г. Таганрог); IX-ом съезде кардиологов Сибирского Федерального Округа «Решение актуальных проблем кардиологии для персонализированной медицины» 2021 (г. Новосибирск); Ежегодной всероссийской научно-практической конференции и 61-ой сессии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России «Кардиология на марше 2021» (Москва); CHEST Congress 2022 (Болонья, Италия); Дальневосточной конференции молодых ученых «Медицина будущего» 2022 (г. Владивосток); Российском национальном конгрессе кардиологов 2022 (г. Казань).

Публикация материалов исследования

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, из них 10 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук, 8 тезисов опубликовано по материалам конференций. Получено 2

свидетельства о государственной регистрации: базы данных и программы для электронных вычислительных машин.

Личный вклад автора

Автором лично проведен обзор научной литературы по теме диссертации, отбор больных для включения их в исследование, анализ и систематизация клинических данных, формирование базы данных. Автор принимал активное участие в статистической обработке данных, разработке прогнозных моделей на основе методов МО и научной интерпретации полученных результатов исследования. Личное участие автора заключалось в написании тезисов докладов и научных статей в научных журналах, индексируемых в международных наукометрических базах данных, в выступлениях с устными и стендовыми докладами на всероссийских и международных конгрессах. Весь материал, полученный в ходе исследования и представленный в диссертации, обработан, проанализирован и описан лично автором.

Диссертационная работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта №20-37-90081¹.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов и обсуждения, выводов и списка литературы. Работа изложена на 137 страницах, содержит 18 таблиц и 15 рисунков. Библиографический указатель содержит 196 источников литературы, из них 43 отечественных и 153 зарубежных.

¹ Грант РФФИ № 20-37-90081 от 28.08.2020 г., тема проекта «Методы машинного обучения в предстеновой диагностике обструктивных и необструктивных поражений коронарных артерий», победитель конкурса на лучшие проекты фундаментальных научных исследований, выполняемые молодыми учеными, обучающимися в аспирантуре («Аспиранты»).

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРАТИФИКАЦИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА И ТЕХНОЛОГИЯХ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Проблеме диагностики ОКСбпST уделяется особое внимание. Продолжаются исследования по совершенствованию диагностических алгоритмов и стратификации рисков больных с данной патологией, детально обсуждаются сроки проведения коронарной интервенции. Однако, разнообразие патофизиологических механизмов и клинических факторов ОКСбпST усложняет постановку точного диагноза, особенно при отсутствии признаков повреждения миокарда. Диагностические мероприятия при ОКС должны иметь персонализированный подход и должны быть адаптированы к конкретному пациенту. Применение современных технологий моделирования обеспечивают высокую точность верификации ОПКА у ОКСбпST, позволяет сократить неоправданные риски инвазивной КАГ и нерациональные расходы здравоохранения. Совершенствование прогностических моделей и их внедрение в клиническую практику является важным элементом поддержки принятия врачебных решений и должно осуществляться на основе междисциплинарной научной кооперации клиницистов и специалистов в области информационных технологий.

1.1 Острый коронарный синдром без подъема ST: патофизиологические механизмы, клинические варианты и стратификация рисков неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Понятие «ОКС» было введено V. Furster и его коллегами в 1985 году для объединения различных патофизиологических процессов, отличающих НС и ИМ от стабильного течения ИБС [25]. ОКС характеризуется остро возникшей ишемией миокарда и включает ИМпST, ИМбпST и НС. Распространенность ИМпST

составляет 28% от всех ОКС, а ОКСбпST – 72%. Ангинозный приступ покоя является наиболее распространенным симптомом при ОКС и наблюдается у 79% мужчин и 74% женщин, а неспецифические симптомы такие как одышка чаще в сочетании с болью в грудной клетке возникают у 40% мужчин и 48% женщин [26].

Ведущей причиной возникновения ОКСбпST является снижение перфузии миокарда в результате неокклюзирующего атеротромбоза на месте разрушенной атеросклеротической бляшки. Также считается, что причиной высвобождения сердечных маркеров повреждения миокарда у большинства пациентов является дистальная микроэмболия агрегатами тромба и фрагментами разрушенной атеросклеротической бляшки. Менее распространенной причиной является динамическая обструкция, вызванная эпикардальным или микрососудистым спазмом [9]. Кроме того, к НС и ИМбпST могут привести гемодинамически значимое сужение без спазма КА или атеротромбоза, обусловленное прогрессирующим атеросклерозом или рестенозом стентированного участка после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Воспалительный процесс также является причиной поражений КА, приводящий к атеротромбозу [27]. Было доказано, что активированные макрофаги и Т-лимфоциты увеличивают экспрессию деструктивных ферментов металлопротеиназ, которые в свою очередь приводят к дестабилизации и разрыву атеросклеротической бляшки [28, 29]. У пациентов со стабильным течением ИБС и имеющимся ОПКА ОКСбпST может быть спровоцирован состояниями, которые повышают потребность миокарда в кислороде (лихорадка, тахикардия, тиреотоксикоз и др.), уменьшают коронарный кровоток (артериальная гипотензия) или снижают доставку кислорода к миокарду (анемии или гипоксемии различного генеза).

Положение сегмента ST является основным критерием для определения тактики лечения и прогноза заболевания конкретного пациента, поэтому всем больным с подозрением на ОКС ЭКГ должна быть выполнена незамедлительно (в течение 10 минут на месте первого контакта с медицинским работником) [2, 30]. ОКСбпST представляет собой остро возникший спектр клинических симптомов ишемии миокарда с отсутствием на ЭКГ стойкого (длительностью >20 мин)

подъема сегмента ST как минимум в 2 смежных отведениях или остро возникшей блокады левой ножки пучка Гиса [2]. Депрессия сегмента ST на ЭКГ диагностируется у 31% больных, инверсия зубца T – у 12%, депрессия сегмента ST в сочетании с T-волновой инверсией – у 16%. Однако, у 41 % больных с ОКСбпST изменения на ЭКГ могут вовсе отсутствовать [31]. НС является острым процессом ишемии миокарда, тяжесть и продолжительность которого недостаточны для развития некроза миокарда [32]. НС является транзиторным клиническим состоянием и часто предшествует ИМ, нарушениям ритма или внезапной сердечной смерти. Повышение уровня биохимического маркера некротического поражения миокарда (вч-сТнI) в сыворотке крови с его характерной динамикой роста и снижением концентрации является надежным инструментом в диагностике ИМбпST, НС и оценки риска неблагоприятного исхода [2, 30-34]. Для быстрого подтверждения или исключения ИМ используют валидизированные алгоритмы, основанные на определении концентрации вч-сТнI [35-39]. Кроме этого, для стратификации риска неблагоприятного исхода, а также риска геморрагических осложнений проводят исследование уровня креатинина в крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ), уровня гликемии, гемоглобина (Hb), эритроцитов (RBC), тромбоцитов (PLT) и оценка НСТ [40-42]. Показана своевременная оценка нарушений липидного обмена [43]. ЭхоКГ проводится с обязательной оценкой ФВ ЛЖ [2, 44]. Для стратификации риска неблагоприятного исхода и выбора стратегии ведения у пациентов с ОКСбпST рекомендуется осуществлять совокупную оценку анамнеза, клинических данных, ЭКГ, ЭхоКГ, функции почек, результатов исследования уровня вч-сТнI. Для оценки прогноза используют шкалу GRACE [45, 46]. В настоящее время в кардиологическом сообществе продолжают обсуждаться наиболее эффективных и оптимальных сроков инвазивной стратегии при ОКСбпST [31, 39, 47]. Ведущим фактором последних является стратификация риска неблагоприятного исхода. Так, больным с очень высоким риском неблагоприятного исхода требуется срочное (<2 ч) проведение инвазивной КАГ, с высоким риском – в течение первых 24 часов, при промежуточном риске выполнение КАГ можно отсрочить до 72 часов, а в

случае низкого риска от проведения инвазивной процедуры можно воздержаться и применить неинвазивные методы обследования.

Оценка рисков при ОКС является ключевым моментом для выбора тактики ведения больных и определения сроков инвазивной стратегии и реваскуляризации миокарда, прежде всего при ОКСбпСТ [48]. По мере совершенствования методов лечения пациентов с НС и ИМбпСТ был разработан и апробирован ряд методов для стратификации пациентов по степени риска, которые были выражены в виде шкал.

В конце 90-х годов на основе исследований TIMI-11B и ESSENCE была разработана шкала TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) по определению риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с ОКСбпСТ, включающих смерть от всех причин, новый или повторный ИМ, тяжелую рецидивирующую стенокардию, требующие срочную реваскуляризацию миокарда в течение 14 дней [49-51]. В каждое исследование включались пациенты, которые имели хотя бы один эпизод стенокардии покоя в течение предшествующих 24 часов до поступления в стационар. Кроме того, у пациентов было по крайней мере один из следующих признаков: транзиторная элевация или депрессия сегмента ST, документированная история болезни коронарных артерий или повышенные сердечные биомаркеры в сыворотке крови. При многофакторном анализе было выявлено 7 статистически значимых признаков: возраст ≥ 65 лет, факторы риска ИБС, стеноз коронарных артерий $\geq 50\%$, девиация сегмента ST на ЭКГ, наличие ≥ 2 ангинозных приступов за последние 24 часа, использование ацетилсалициловой кислоты в предшествующие 7 дней, повышение уровня кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда (таблица 1). Точность данного алгоритма по AUC составляла 0,65. Наличие фактора определяется баллом 1, отсутствие – 0. Базовый уровень риска при отсутствии указанных факторов составляет 4,7 %. Максимальный результат 7 баллов соответствует риску 40,9 %. К группе высокого риска относят пациентов со значением ≥ 5 баллов [49]. Основным недостатком шкалы риска TIMI является то, что исследуемая когорта включала недостаточное количество пациентов без ишемических изменений на ЭКГ, с отсутствием коронарного анамнеза и нормальным уровнем сердечных биомаркеров, а уровень

неблагоприятных исходов в 4,7 % среди группы с низким риском является не достаточным для ранней выписки из отделения неотложной кардиологии и требует проведения нагрузочных тестов или КАГ. Pollack Jr. C.V., et al. (2006) [52] использовали оценку риска по шкале TIMI для прогнозирования 30-дневных неблагоприятных исходов, при этом их частота среди больных с оценкой риска равной 0 баллов составляла $\approx 2\%$. По мнению авторов, шкала риска TIMI обладает недостаточной чувствительностью для выявления пациентов с низким риском неблагоприятного исхода.

Таблица 1 – Оценка риска по шкале TIMI [49]

| Критерии | Баллы |
|--|-------|
| Возраст ≥ 65 лет | +1 |
| ≥ 3 факторов риска ИБС* | +1 |
| Наличие стеноза КА $\geq 50\%$ | +1 |
| Использование АСК в предшествующие 7 дней | +1 |
| Тяжелая стенокардия (≥ 2 эпизодов за последние 24 ч.) | +1 |
| Динамические изменения ST $\geq 0,5$ мм | +1 |
| Положительные кардиомаркеры | +1 |
| Низкий риск – 0–2 балла; промежуточный риск – 3–4 балла; высокий риск – 5–7 баллов | |

Примечание: * – факторы риска ИБС: семейный анамнез ИБС, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, статус курильщика.

В 2007 году Jaffery Z. и коллеги модифицировали шкалу TIMI, используя в ней только четыре переменные: повышенный кардиоспецифический биомаркер, ишемические изменения на ЭКГ, возраст ≥ 65 лет и коронарную болезнь в анамнезе [53]. В ретроспективном исследовании 947 пациентов с подозрением на ОКС модифицированный TIMI имел аналогичную прогностическую эффективность по сравнению с исходной оценкой риска TIMI. Основываясь на этих выводах, авторы отметили, что их простая модифицированная шкала более полезна в условиях

неотложной помощи. Тем не менее, данный алгоритм имеет те же недостатки, что и исходная шкала риска ТІМІ, с коэффициентом неблагоприятного исхода 2,4% в группе низкого риска и недостаточно чувствительна в качестве инструмента принятия решения.

К наиболее распространенному и общепризнанному методу оценки прогноза у больных ОКС принято относить шкалу GRACE, которая по сравнению с другими шкалами обладает лучшей прогностической точностью для предсказания неблагоприятных исходов (смерть и ИМ) как в краткосрочном (в течение госпитализации) (AUC 0,84), так и отдаленном (на горизонте наблюдения в 6 месяцев) периодах ОКС (AUC 0,73) [45, 54, 55]. Данная шкала включала характеристики 11 389 больных: возраст, частота сердечных сокращений, уровень систолического АД, класс острой сердечной недостаточности по классификации Т. Killip (1967), девиация сегмента ST на ЭКГ и остановки сердца, содержание креатинина и маркеров повреждения миокарда в сыворотке крови. Оценка риска основана на подсчете баллов от 0 до 372, который выполняется ручным (таблица 2) или автоматическим способом с помощью разработанного калькулятора. Риск, оцениваемый по шкале GRACE, принято интерпретировать как: (1) низкий риск – смертность менее 1%, количество баллов <109; (2) средний риск – смертность 1-3%, 109–140 баллов; и (3) высокий риск – смертность более 3%, >140 баллов. В 2014 году предложена обновленная версия шкалы (GRACE 2.0), которая в отличие от предыдущей версии для более точной оценки прогнозирования использует нелинейные связи анализируемых параметров с конечной точкой исследования и позволяет оценивать риск летального исхода в более долгосрочной перспективе (на горизонте наблюдения в 1 и 3 года после ОКС), а также риск развития летального исхода и/или острого ИМ [46, 56]. Кроме этого, данный алгоритм предоставлять результат без данных о функциональном классе острой сердечной недостаточности и показателя креатинина (Mini-GRACE) [57, 58].

Таблица 2 – Шкала GRACE [45]

| Клинические признаки | Диапазон значений | Баллы |
|---|-------------------|-------|
| Возраст, лет | ≤ 30 | 0 |
| | 30-39 | 8 |
| | 40-49 | 25 |
| | 50-59 | 41 |
| | 60-69 | 58 |
| | 70-79 | 75 |
| | 80-89 | 91 |
| | ≥ 90 | 100 |
| Частота сердечных сокращений /минуту | ≤ 50 | 0 |
| | 50-69 | 3 |
| | 70-89 | 9 |
| | 90-109 | 15 |
| | 110-149 | 24 |
| | 150-199 | 38 |
| | ≥ 200 | 46 |
| Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. | ≤ 80 | 58 |
| | 80-99 | 53 |
| | 100-119 | 43 |
| | 120-139 | 34 |
| | 140-159 | 24 |
| | 160-199 | 10 |
| | ≥ 200 | 0 |
| Уровень креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л | 0-35,3 | 1 |
| | 35-70 | 4 |
| | 71-105 | 7 |
| | 106-140 | 10 |
| | 141-176 | 13 |
| | 177-353 | 21 |
| | ≥ 354 | 28 |
| Класс сердечной недостаточности (по классификации Killip) | I | 0 |
| | II | 20 |
| | III | 39 |
| | IV | 59 |
| Остановка сердца (на момент поступления пациента) | Да | 39 |
| Девиация сегмента ST | Да | 28 |
| Наличие диагностически значимого повышения уровня кардиоспецифических ферментов | Да | 14 |

Шкала GRACE 2.0 является результатом анализа данных одноименного регистра Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), проводившемся в 1999–2009 гг. с участием более 102 000 пациентов из 250 больниц в 30 странах [57, 59]. Данная модель доступна в онлайн режиме в виде калькулятора, адаптирована для мобильных приложений и интегрирована в системы электронных медицинских карт. Кроме этого, данная шкала представлена в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению ОКСбпST (2020), Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence — NICE) по ОКС и в рекомендациях по ведению пациентов с болью в груди Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации кардиологов (ACC/AHA) [11, 30, 60].

Шкала PURSUIT (Platelet Glycoprotein IIb-IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy) оценивает 30-дневный, а также 12-месячный риск развития ИМ, НС и смерти у пациентов с ОКСбпST в градации 0–18 баллов [61]. Анализировались такие показатели 10948 больных как возраст, пол, функциональный класс стенокардии, симптомы сердечной недостаточности, депрессия сегмента ST. Точность прогноза по AUC данной модели на основе логистической регрессии (ЛР) составляла по 30-дневному прогнозу – 0,615, прогнозу на 1 год – 0,630.

В РФ одним из наиболее разработанных регистров ОКС, созданный по инициативе Лаборатории клинической кардиологии ФНКЦ Физико-химической медицины ФМБА, является независимый регистр РЕКОРД, который включал 796 больных с ОКСпST и ОКСбпST из 18 стационаров 13 российских городов. По результатам исследования определены 6 факторов, связанных со смертельным исходом, которые были объединены в одноименную шкалу [62]. Данная шкала учитывала риск летального исхода и развития ИМ за время нахождения в стационаре и демонстрировала схожее прогностическое значение со шкалой GRACE (AUC 0,89 vs AUC 0,86). Дальнейшие исследования позволили разработать авторам серию регистров ОКС с расширением когорты больных (47 стационаров

из 37 городов России; n=2370) [63]. В 2019 году на основе регистра РЕКОРД-3 была разработана новая шкала, позволяющая прогнозировать отдаленные неблагоприятные события, такие как смерть, ИМ и инсульт у больных ОКС на 6-ти месячном горизонте наблюдения (таблица 3) [64]. Данная шкала учитывала 7 факторов, такие как пожилой возраст, повышенный уровень креатинина, отсутствие срочного ЧКВ, неназначение при выписке аспирина или бета-адреноблокатора, индекс массы тела (ИМТ), и демонстрировала преимущество прогностических свойств перед шкалой GRACE (AUC 0,795 vs AUC 0,822).

Таблица 3 – Шкала «РЕКОРД-6» [64]

| Факторы | Баллы |
|--|--------------|
| Индекс массы тела <30 кг/м ² | 1 |
| Возраст ≥75 лет | 1 |
| Креатинин при поступлении в стационар ≥100 мкмоль/л | 1 |
| Не было срочного ЧКВ (первичного ЧКВ при ОКС с подъёмом ST или ЧКВ в первые 72 ч при ОКС без подъёма ST) | 1 |
| Новая сердечная недостаточность, отёк лёгких, кардиогенный шок, развившиеся в стационаре | 1 |
| Не назначен бета-блокатор при выписке | 1 |
| Не назначен аспирин при выписке | 1 |

Проведенный в 2005 году ретроспективный анализ рандомизированного исследования FRISC II (Fast revascularization in instability in coronary disease), который включал 2457 пациентов с ОКСбпST из 58 больниц Скандинавии, позволил разработать одноименную бальную систему для стратификации риска [65]. Данная шкала предсказывала смерть или смерть/ИМ в течение 1 года с точностью по AUC 0,77 и 0,70, соответственно. Предикторами были 7 факторов: возраст >70 лет, мужской пол, сахарный диабет, перенесенный ИМ, депрессия сегмента ST, повышенная концентрация тропонина Т или I и маркеры воспаления интерлейкин-6 или С-реактивный белок.

Шкала HEART (History, Electrocardiogram, Age, Risk factors and Troponin), разработанная в Нидерландах в 2008 году, предназначена для прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечных событий, таких как смерть, ИМ и необходимость выполнения реваскуляризации миокарда в течение 6 недель после поступления в стационар пациентов с ОКС [66]. Данный алгоритм классифицирует пациентов на группы низкого, среднего и высокого риска по данным анамнеза, ЭКГ, возраста, факторов риска и уровня тропонина. Эффективность шкалы HEART была подтверждена в ретроспективных исследованиях на когортах из 122 и 880 пациентов [66, 67]. Низкий риск для конечных точек исследования составил 2,5%, средний риск – 20%, высокий – 73%.

В проспективном исследовании 2013 года было проведено сравнение шкалы HEART со шкалами GRACE и TIMI. Так, при анализе данных 2388 пациентов с болью в груди из 10 больниц Нидерландов шкала HEART продемонстрировала преимущество (AUC – 0,83) над другими шкалами в прогнозировании неблагоприятных исходов (GRACE 0,7 и TIMI 0,75) [68]. Mahler S.A., et al. (2015) для оценки и острой недифференцированной боли в груди на когорте из 282 пациентов с низким риском неблагоприятного исхода с добавлением алгоритма контроля уровня тропонина 0-3 часа разработали шкалу HEART Pathway [69]. Данная шкала демонстрировала увеличение верификации пациентов с низким риском на 21,3 % по сравнению с группой больных, которым проводились нагрузочные тесты и ангиография. Эффективность шкалы HEART была подтверждена в недавних исследованиях на когортах больных азиатской популяции [70, 71].

Исследовательская группа из Новой Зеландии разработала шкалу оценки боли в груди отделения неотложной помощи (EDACS - Emergency Department Assessment of Chest Pain Score) для верификации пациентов с низким риском неблагоприятных сердечных событий [72]. Алгоритм был разработан на основе ЛР при анализе данных 1974 пациентов с острой болью в груди продолжительностью >5 минут и позволил верифицировать 42,2% больных с низким риском неблагоприятного исхода с чувствительностью 99% и специфичностью 49,9%. При

сравнении шкалы EDACS с оценкой риска HEART в ретроспективном анализе 118822 пациентов с ОКС оценка по шкале EDACS идентифицировала большее количество пациентов с низким риском [73].

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует, что в настоящее время средствам поддержки врачебных решений по стратификации сердечно-сосудистого риска и оценки прогноза у больных с ОКСбпST уделяется особое внимание. За последние два десятилетия данные методы прогрессировали в своем развитии и продолжают модифицироваться. Немаловажным элементом прогностических шкал является простота их использования в клинической практике кардиологов, а также возможность их дальнейшего усовершенствования. Однако, несмотря на то, что достоверность и информативность прогностических шкал базируется на принципах доказательной медицины, они оценивают сердечно-сосудистый риск на основе методов традиционной статистики и ЛР, которые предполагают наличие только линейных связей между предикторами и исходами, но не учитывают нелинейные взаимосвязи, что ограничивает их прогностический потенциал [74].

1.2 Методы машинного обучения как инструмент прогностических исследований при ишемической болезни сердца

Совершенствование диагностических технологий и постоянно растущий объем научной информации требуют от клиницистов поддержки в принятии решений. Внедрение технологий ИИ в клиническую практику позволяет автоматизировать обработку и анализ большого количества информации, которые затем могут быть использованы для выявления скрытых или неочевидных закономерностей, а также для извлечения новых знаний [19, 75]. ИИ – это область компьютерной науки, которая стремится имитировать человеческие мыслительные процессы, способность к обучению и накоплению знаний, а его методы применяются в кардиологии для выявления предикторов развития сердечно-сосудистых заболеваний, прогнозирования их клинического течения,

стратификации рисков, повышения эффективности лечения и оптимизации затрат в здравоохранении [76]. Методы МО являются ключевым инструментом в ИИ и представляют собой обученные автоматизированные системы, которые используют различные виды моделирования и применяют имеющиеся данные для принятия решений, необходимых для реализации функции прогнозирования [77]. Алгоритмы МО используются в смежных областях когнитивных вычислений, компьютерном зрении и робототехники [76]. В отличие от традиционных статистических методов, которые изучают взаимосвязь между несколькими переменными, методы МО обладают способностью обрабатывать и анализировать большие, сложные и разнородные данные. Алгоритмы МО также основаны на меньшем количестве допущений и имеют более высокую точность прогнозирования [75, 78]. В настоящее время системы МО используются в различных шкалах риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий при 10-летнем наблюдении. К ним относятся Фрамингемская шкала оценки риска (Framingham Risk Score – FRS), шкала Американской коллегии кардиологов и Американской кардиологической ассоциации (ACC/AHA), ASSING, PROCAM, REYNOLDS, SCORE, QRISK и их откалиброванные версии для использования в других популяциях. Эти шкалы оценивают сердечно-сосудистый риск методами традиционной статистики и ЛР, но предполагают линейную связь между предикторами и конечной точкой и не учитывают скрытые нелинейные связи, что приводит к ограничению их прогностического потенциала [74].

Предиктивный потенциал моделей МО определяется качеством баз данных и алгоритмами отбора переменных. Для стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также для идентификации больных ИБС созданы унифицированные базы данных, находящиеся в открытом доступе в сети «Интернет» (например, электронный ресурс PhysioNet и репозиторий баз данных UCI) и позволяющие исследователям осуществлять проверку разработанных моделей [79, 80]. PhysioNet, исследовательский ресурс для сложных физиологических сигналов, включает три связанных элемента: архив данных PhysioBank, библиотеку программного обеспечения для интеллектуального

анализа и обработки многопараметрических данных PhysioToolkit и ресурс распространения и коммуникации PhysioNet, который обеспечивает динамическую, двустороннюю связь между архивом данных и исследователями для более продуктивного функционирования интеллектуальных систем [79]. UCI (University of California, Irvine), созданный в 1987 году, является крупнейшим репозиторием МО и представляет собой коллекцию различных баз данных, в том числе медицинских, которая широко используется исследовательским сообществом в качестве главного источника информации необходимой для выполнения модельных задач МО [80].

Для моделирования диагностических алгоритмов ИБС и оценки их прогностической точности используют различные эталонные датасеты. Например, European ST-T Database – европейский набор данных, содержащий 60-ти минутные ЭКГ-записи 90 амбулаторных пациентов с подозрением на ИБС, которые используются для анализа приходящих изменений сегмента ST и девиаций зубца T [81]. The Long-Term ST Database – датасет клинической практики Европы и США, содержащий 86 суточных записей ЭКГ для демонстрации эпизодов преходящих изменений сегмента ST, нарушений ритма сердца и его проводимости, которые, в свою очередь, могут быть использованы для разработки моделей автоматической дискриминации патологических изменений на ЭКГ, включая ишемические [82]. St Petersburg INCART 12-lead Arrhythmia Database – набор данных Санкт-Петербургского института кардиологической техники, который включает 75 тридцатиминутных записей ЭКГ, полученных в ходе суточного мониторинга ЭКГ у пациентов с уточненной ИБС, острым ИМ, нарушениями сердечного ритма и проводимости [83]. При создании этой базы данных были учтены результаты инвазивной КАГ и уровень кардиоспецифических ферментов. Набор данных Fantasia Database содержит непрерывные 120-ти минутные ЭКГ записи покоя 40 пациентов с указанием пола, возраста, частоты сердечных сокращений и дыхательных движений, и у половины испытуемых – неинвазивного измерения артериального давления (АД) [84]. Датасет Z-Alizadeh Sani включает показатели 303 пациентов: социально-демографические характеристики, антропометрический

статус, результаты лабораторных исследований, ЭКГ и ЭхоКГ данные. Модернизированная база данных Extension Z-Alizadeh Sani дополнена информацией об анатомическом статусе КА, полученных по результатам инвазивной КАГ. По мнению авторов, этот набор данных может использоваться не только для предсказания ОПКА, но также для определения локализации гемодинамически значимого поражения одной из эпикардиальных артерий: передней нисходящей (ПНА), огибающей (ОА) и правой (ПКА) коронарных артерий [80, 85]. Кливлендская база данных (Cleveland Heart Disease database), опубликованная в 1988 году, содержит 76 характеристик 303 пациентов, из которых у 46 % была диагностирована ИБС, а у 54 % не было поражения сердца. Согласно веб-сайту базы данных, для разработки прогностических моделей исследователи обычно используют 14 параметров из представленных 76, которые включают возраст, пол, характеристики боли в груди, уровень АД, ЧСС, показатели липидного спектра, концентрацию глюкозы в крови натощак, а также данные ЭКГ, включая наличие и выраженность депрессии сегмента ST на фоне теста с физической нагрузкой [80]. Набор данных MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) состоит из 735 показателей 6814 пациентов из медицинских центров США в возрасте 45–84 лет с субклиническими проявлениями атеросклероза. Они включают клинико-демографические и лабораторные показатели, параметры ЭКГ и ЭхоКГ, степень кальциноза КА по результатам компьютерной томографии и др. [86]. Многопараметрический интеллектуальный мониторинг в отделении интенсивной терапии (MIMIC II и MIMIC III) позволил сформировать базу данных, содержащую информацию двух типов: набор данных в форме временных рядов (ЭКГ, фотоплетизмография, АД и др.) и клинико-функциональные характеристики пациентов [87, 88]. В последние годы были разработаны продукты облачной инфраструктуры с различными наборами автоматизированных систем МО (Amazon Web Services, BigML, Google Cloud Auto ML и Microsoft Azure ML), предоставляющие не только вычислительные ресурсы, но и услуги депонирования текстовой информации и изображений [78]. Следует также отметить, что на точность прогностической модели помимо размера выборки

и качества отбора предикторов влияет локализация источника информации. В частности, было показано, что наилучшее предсказательное значение разработанной модели имеет место в той популяции, где были получены исходные данные [22, 85]. По этой причине формирование и постоянное обновление региональных регистров пациентов с ИБС является важной задачей здравоохранения.

Методы МО, используемые для прогнозирования и диагностики в кардиологической практике, можно разделить на две основные группы: обучение по ранее размеченным данным (с учителем) и обучение по неразмеченным данным (без учителя). МО с учителем используют заранее определенные наборы данных, обработка которых позволяет выделить факторы, оказывающие влияние на клиническое течение и прогноз ИБС. Другой класс – это различные методы понижения размерности и кластеризации (дискриминантный анализ, метод К-средних, нейронные сети Кохонена и др.), используемые для фенотипирования пациентов с учетом индивидуальных особенностей генетических, иммунологических или клинико-функциональных характеристик [85]. В дополнение к «классической» ЛР для выполнения этих задач используются такие методы МО, как деревья решений (ДР), наивный байесовский классификатор (НБК), СЛ, k-ближайших соседей (kNN), SVM, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки [89]. На сегодняшний день наиболее перспективным методом МО является глубокое обучение (ГО), реализованное с использованием многоуровневых искусственных нейронных сетей (ИНС).

ЛР – это метод линейной классификации, заимствованный из традиционной статистики, относится к базовым технологиям МО и оценивает вероятность наступления события на основе независимых переменных; ЛР лучше всего подходит для проблем, где вероятность наступления заболевания линейно связана с факторами риска, которые, в свою очередь, должны быть линейно независимы друг от друга. Необходимость выполнения этих положений в значительной мере ограничивает область применения ЛР в исследованиях по прогнозированию [90]. ЛР часто используется в научных исследованиях для диагностики и

прогнозирования развития ССЗ. Так, в работах [91, 92] были представлены прогностические модели ЛР, которые разделяли больных ИБС с ОПКА от пациентов без обструктивного коронаросклероза. В работе Verma et al. (2016) [93] на основе клинических данных 335 пациентов была разработана ЛР-модель, позволяющая идентифицировать пациентов ИБС с Ас – 88,4 %. В японском многоцентровом исследовании с участием 991 пациента с подозрением на ИБС была создана ЛР-модель, в которой традиционные факторы риска шкалы FRS были дополнены индексом коронарного кальциноза. Эта модель демонстрировала повышение точности в верификации ОПКА по индикаторам С-статистики: у женщин до 0,79 vs 0,66 для FRS; у мужчин до 0,83 vs 0,61 для FRS [94]. В другой работе с помощью ЛР была разработана диагностическая шкала для определения вероятности обнаружения НПКА при ИМ [95]. ЛР была применена в модели прогнозирования нарушений проводимости сердца, где в качестве предикторов использовались генотипы транскрипционного фактора TBX5. Было показано, что сочетание генотипов AA и AG снижает частоту развития блокады левой ножки пучка Гиса, а у женщин наличие генотипа AA снижает риск возникновения атриовентрикулярных блокад [96]. Модели ЛР также использовались для оценки степени влияния отдельных предикторов на развитие ИБС [97]. Российские исследователи использовали МЛР для оценки вероятности развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической ИБС, используя в качестве предиктора показатель коллатерального кровотока коронарного русла [98]. Авторы, применив данную модель, установили взаимосвязь между этим фактором и частотой повторных приступов стенокардии и ухудшением ее функционального класса в течение пятилетнего наблюдения. Gao Y, et al. (2018) [99] использовали МЛР для прогнозирования развития ИБС у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В этом исследовании независимым предиктором ИБС было соотношение MON к ХС ЛВП. При увеличении данного показателя $>8,2$ Se и Sp разработанной модели составляла 83,7% и 62% соответственно, а точность по AUC – 0,795.

Метод kNN является одним из наиболее доступных непараметрических методов МО и позволяет классифицировать данные в соответствии их близости к заранее размеченной выборке [100]. При этом классификация полученных характеристик может быть легко интерпретирована [76]. Однако, этот метод не позволяет выявить предикторы или оценить связь между анализируемыми факторами и исходами. Кроме того, kNN-классификаторы можно использовать только в сочетании с обучающей выборкой. В работе Sridhar C, et al. (2016) [101] для автоматизированной идентификации ИБС по результатам ЭКГ-анализа применяли классификатор kNN, который демонстрировал максимальное значение точности по Ac в 98,67 %, а Se и Sp – в 95 % и 99,2 % соответственно. Shi M, et al. (2019) [102] верификацию ИБС проводили по II стандартному отведению ЭКГ, используя публичные наборы данных Fantasia и St Petersburg INCART 12-lead Arrhythmia Database. Прогностический потенциал модели по Ac, Se и Sp составлял 97,5 %, 100 % и 95 % соответственно. Для диагностики ИМ Tabassian M, et al. (2017) [103] разработали модель на основе kNN с использованием пространственно-временных характеристик кривых систолической деформации миокарда ЛЖ, полученных по результатам ЭхоКГ. Предложенная модель превзошла по точности результаты экспертов ультразвуковой диагностики (87% vs 70%).

НБК относится к методу МО, основанному на принципах нечеткой логики, который использует более широкий диапазон значений вместо традиционных значений «истина-ложь». Основным преимуществом моделей на основе НБК является простота обучения; основным недостатком – относительно низкое качество классификации объектов в пространстве признаков. В клинических рекомендациях ЕОК по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома была представлена прогностическая модель на основе НБК, разработанная Juarez-Orozco LE, et al. (2019) [104]. Метод демонстрировал способность оценки предтестовой вероятности (ПТВ) обструктивного коронаросклероза у пациентов с подозрением на ИБС [20, 104]. В исследовании [105] была разработана модель, которая по результатам внутрисосудистого ультразвукового исследования была способна предсказать наличие

атеросклеротических бляшек с «нестабильной» структурой в эпикардиальных артериях. Так, модель на основе НБК для идентификации тонкокапсульных фиброатером в когорте из 517 больных ИБС демонстрировала точность по AUC 0,80. Quesada JA, et al. (2019) [74] на когорте, включающей более 38 тысяч обследованных Испании, привели результаты оценки прогностического потенциала моделей на основе 15 методов МО в сравнении со шкалами риска REGICOR и SCORE. В этом исследовании были продемонстрированы преимущества применения 10 методов МО для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Прогностический потенциал модели на основе НБК был значительно выше, чем шкалы SCORE – AUC 0,70 vs 0,63.

Одним из наиболее распространенных методов МО с учителем является SVM, используемый для решения задач классификации и регрессии. Основная идея данного метода – создание гиперплоскости, которая оптимально разделит объекты выборки. Алгоритм основан на предположении: чем больше расстояние между гиперплоскостью и объектами разделяемого класса, тем ниже уровень средней ошибки классификатора. SVM может быть применен для проверки нелинейной зависимости исследуемых факторов и исходов [90]. Научный обзор 2020 года показал, что гибридные модели с использованием SVM были более точными в разделении пациентов с истинной ИБС от пациентов с кардиалгией [19]. В другом исследовании точность SVM-модели для диагностики ОКС у пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение неотложной помощи по поводу боли в грудной клетке, составила >99 % [106]. Помимо клинико-демографических данных в данной работе для моделирования были использованы результаты ЭКГ, ЭхоКГ и уровень кардиоспецифических белков-маркеров. Cui S, et al. (2017) [107] на когорте из 400 пациентов демонстрировали эффективность модели SVM прогнозировать рестеноз ранее стентированного участка КА с точностью до 90 %; в качестве предикторов были использованы 6 метаболитов сфинголипидов и фосфолипидов плазмы крови.

Построение моделей на основе ДР позволяет разделить каждый анализируемый фактор, а также установить пределы их референсных значений. С

помощью этой процедуры удается выделить, а затем и интерпретировать патологические признаки [108]. Методологическое преимущество ДР заключается в том, что данный метод позволяет структурировать проблему и систематизировать ее компоненты, а окончательные решения принимаются на основе логических выводов. Acharya UR, et al. (2017) [109] анализировали записи ЭКГ у 47 пациентов и использовали метод ДР для их дальнейшей классификации. Ac, Se и Sp при идентификации ИБС в этом исследовании составила 99 %, 97,7 % и 99,4 % соответственно. Juarez-Orozco LE, et al. (2020) [110] пытались обработать результаты позитронно-эмиссионной томографии сердца с помощью метода ансамбля ДР; 16 клиничко-демографических, лабораторных и функциональных характеристик 1234 пациентов с подозрением на ИБС были введены в интеллектуальную систему анализа. В качестве прогностических параметров в данном исследовании использовались такие факторы, как частота сердечных сокращений в покое, систолическое АД, ФВ ЛЖ и возраст. СЛ – это алгоритм МО, применяемый для решения задач классификации, регрессии и кластеризации с использованием наборов ДР. Он является универсальным и быстро обучаемым методом интеллектуального анализа данных для выявления линейных и нелинейных взаимосвязей; СЛ обладает высокой предсказательной ценностью и может эффективно обрабатывать большое количество признаков [90]. В многочисленных исследованиях этот метод был признан одним из лучших инструментов для моделирования алгоритмов идентификации ИБС. Так, например, в своей работе Chicco D. and Jurman G. (2020) [111] применяли СЛ и обнаружили, что креатинин сыворотки крови и ФВ ЛЖ обладают высоким прогностическим потенциалом для предсказания продолжительности жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с точностью по AUC в 0,8. В исследовании был проанализирован набор данных, состоящий из 13 признаков 299 пациентов в возрасте 40–95 лет с систолической дисфункцией ЛЖ и ХСН III–IV функциональных классов. В другом исследовании метод СЛ применялся для улучшения прогностической способности модели подтверждения наличия ИБС с помощью результатов генетических тестов пациентов [112]. Ambale-Venkatesh B,

et al. (2017) [113], используя набор данных MESA, продемонстрировали более высокую точность модели СЛ в прогнозировании сердечно-сосудистых событий и исходов (смерть, инсульт, ИМ, декомпенсация ХСН и фибрилляция предсердий) по сравнению со стандартными шкалами риска АНА/ASCVD, FRS и MESA CHD. Отметим, что алгоритмы на основе СЛ активно применяются для автоматического анализа изображений ЭхоКГ данных. Так, в исследовании [114] была разработана ансамблевая модель с тремя различными алгоритмами МО (СЛ, ИНС, SVM), способная проводить дифференциальный анализ физиологических и патологических признаков гипертрофического ремоделирования миокарда ЛЖ. Данные ЭхоКГ 62 больных с гипертрофической кардиомиопатией и 77 пациентов с физиологической гипертрофией миокарда ЛЖ были использованы для разработки автоматизированной системы оценки морфологических и функциональных характеристик миокарда. Модель продемонстрировала диагностическую ценность для выявления отдельных вариантов ремоделирования с $Se - 96 \%$, $Sr - 77 \%$ и $AUC - 0,795$.

ИНС – это мощные классификаторы и регрессоры, широко используемые в различных областях медицины. Данный метод не программируется, а обучается. Он базируется на принципах построения и работы биологических нейронных сетей, способных воспроизводить функционирование человеческого мозга [108]. Это главное преимущество технологии перед другими алгоритмами МО: обучение ИНС заключается в расчете весовых коэффициентов нейронов, которые позволяют им обнаруживать зависимость между входными и выходными данными и обобщать их. Ограничениями при использовании ИНС являются высокие требования к вычислительным мощностям и склонность к переобучению. Arabasadi Z, et al. в 2017 году, используя датасет Z-Alizadeh Sani, разработали гибридный метод на основе ИНС для диагностики ИБС [115]. Ac , Se и Sr данного метода составили 93,8%, 97% и 92% соответственно. В работе Weng SF, et al. (2017) [116] на когорте из более чем 378 тысяч здоровых людей Великобритании для прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых событий использовались различные методы МО, включая ИНС. К концу 10-летнего периода наблюдений у 6,6 %

обследованных диагностировали ИМ и ишемический инсульт. Исследование показало, что используемые в работе прогностические модели на основе ИНС превосходят по точности алгоритм оценки сердечно-сосудистого риска по шкале ACC/АНА на 3,6 %. В 2017 году корейские исследователи провели сравнительную оценку прогностических свойств алгоритмов верификации ИБС по «классической» шкале FRS и модели на основе ИНС; предсказательная ценность последней была значительно выше (AUC 0,393 vs 0,749) [117]. Высокий прогностический потенциал ИНС показан и в работе отечественных исследователей, в которой с аналогичной целью после предварительного определения сердечно-сосудистого риска по FRS на выборке из более чем 2000 пациентов была использована прогностическая модель [118]. Достоверность разработанной модели по Ac составила 78,8 % vs 70 % по шкале FRS, а Sp и Se – 67 % и 79 % vs 83 % и 25 % соответственно. Acharya UR, et al. (2018) [119] была создана модель ИНС для ЭКГ-анализа у пациентов с ИБС и проявлениями ХСН. По мнению разработчиков, эта модель требует минимальной предварительной подготовки материала ЭКГ и может использоваться как диагностический алгоритм в повседневной клинической практике; максимальная точность модели по Ac составила 98,97 %, а ее Sp и Se была равна 99 %.

ГО – это подразделение класса ИНС, в структуре которого используются многослойные нейронные сети [120]. Системы ГО используют в качестве базовой платформы для приложений распознавания изображений, которые разрабатываются или уже используются для методов визуализации. Это может быть как ангиография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, компьютерная томография, оптическая когерентная томография и ЭхоКГ [75, 76, 121]. Распространенными вариантами ГО являются сверточные (CNN) и рекуррентные нейронные сети (RNN) [121]. Первый результат использования CNN для автоматизированной регистрации патологических признаков ЭКГ был опубликован в 2016 году [122]. Авторами был представлен метод выявления желудочковых и наджелудочковых экстрасистол по результатам суточного мониторинга ЭКГ, который достиг точности по Ac в 99 %. Согласно данным

разработчиков, эта интеллектуальная система может применяться к любому набору данных ЭКГ. Для прогнозирования летального исхода на пятилетнем наблюдении после ОКС метод CNN применялся к набору данных из 400 больных ИБС, собранных в России. Данная модель имела точность по AUC в 0,74. Отмечены предикторы, влияющие на продолжительность жизни пациентов после ОКС: возраст, ИМ в анамнезе, острое нарушение мозгового кровообращения, фибрилляция предсердий, ХСН, хроническая болезнь почек и ФВ ЛЖ <50 % [123]. В другой работе CNN были использованы для идентификации кальциноза КА, классифицировав 2175 изображений внутрикоронарного ультразвукового исследования больных ИБС [124]. Данный метод при сочетании его с НБК демонстрировал точность в 99 %. Lui HW, et al. (2018) [125] разработали алгоритм, позволяющий отличать ЭКГ-сигналы пациентов с ИМ от нормальных или зашумленных сигналов по I стандартному отведению. В исследовании было проанализировано 549 записей ЭКГ 290 пациентов, из которых 368 кардиограмм принадлежало 148 больным с ИМ. При комбинации CNN и RNN показатели Se и Sp модели составили 92,4 % и 97,7 %, соответственно. В другой работе с использованием аналогичных показателей и когорты пациентов с помощью усовершенствованной комбинации многослойной CNN и RNN разработали модель, которая обладала способностью верифицировать ИМ по ЭКГ с Ac 95,4 %, Se – 98,2 % и Sp – 86,5 % [126].

Таким образом, методы МО все чаще используются в интеллектуальном анализе данных, характеризующих клинический статус больных ИБС, как дополнительный инструмент диагностических и прогностических исследований. Наиболее перспективными областями применения методов МО в клинической кардиологии, включая ИБС, является разработка автоматизированных систем диагностики и предсказания сердечно-сосудистых событий. В первом случае речь идет об автоматизированном анализе результатов инструментальных и лабораторных исследований, создании программных продуктов, помогающих врачам в принятии решений и сокращающих время и стоимость диагностических исследований. Модели прогнозирования событий могут повысить точность

прогнозирования ССЗ в эпидемиологических исследованиях, улучшить качество оценки риска фатальных и нефатальных осложнений ИБС и оценить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе сразу после реваскуляризации миокарда и в отдаленном периоде. Анализ литературы показывает, что исследователи проявляют все больший интерес к совершенствованию методов ИИ, а их внедрение в клиническую практику является одним из ключевых факторов формирования персонализированной медицины.

1.3 Методы машинного обучения в прогнозировании обструктивных и необструктивных поражений коронарного русла при ишемической болезни сердца

Технологии на основе методов МО считается основным инструментом ИИ и все чаще используется для диагностических и прогностических исследований в клинической кардиологии, в том числе у пациентов с ИБС. В то же время, лишь в немногих научных исследованиях данные методы привлекаются для предтестовой оценки обструктивных и необструктивных поражений коронарного русла у больных с подозрением на ИБС. При этом в большинстве публикаций на эту тему подчеркивается, что модернизация технологий интеллектуального анализа данных может быть достигнута только за счет междисциплинарной научной кооперации.

Внедрение технологий ПТВ в клиническую практику при подозрении на ИБС было инициировано американскими кардиологами Джорджем Даймондом и Джеймсом Форрестером. В 1979 году они опубликовали статью в журнале «The New England Journal of Medicine» под названием «Analysis of Probability as an Aid in the Clinical Diagnosis of Coronary-Artery Disease», в которой представили модель, основанную на методах байесовской классификации, для расчета вероятности ОПКА у пациентов с подозрением на ИБС до проведения функциональных и клинических тестов [127]. В данной модели в качестве предикторов использовались данные о поле, возрасте (30–69 лет) и клинических симптомах ИБС (типичная и атипичная стенокардия, кардиалгия) 4952 пациентов, которым была

выполнена инвазивная КАГ. Данная модель верифицировала ОПКА у 90 % из 2108 больных с типичной и у 50 % из 1931 пациентов с атипичной стенокардией. В группе обследованных с кардиалгией ОПКА была подтверждена только у 16 % из 913 больных. Шкала Даймонда-Форрестера (Diamond-Forrester – DF) на протяжении десятилетий была одной из самых популярных методик ПТВ ОПКА. В последующие годы несколько исследований показали, что использование модели DF значительно переоценивает вероятность ИБС у обследованных, особенно у женщин [128, 129]. В 2011 году Genders TS, et al. чтобы учесть современную популяцию пациентов изменили шкалу DF и расширили возрастной предел до 80 лет [128]. Для разработки новой шкалы CAD Consortium в исследовании были проанализированы данные 2260 пациентов из 14 европейских и североамериканских медицинских центров, участвующих в регистре EuroAIM. Все пациенты, отвечающие критериям включения в исследование, предъявляли жалобы на боль в груди, не имели в анамнезе ИБС и им была выполнена инвазивная КАГ. Было показано, что обновленные и расширенные модели ПТВ демонстрировали существенное повышение их прогностической способности. В 2012 году авторы усовершенствовали калькулятор и предложили клиническую модель CAD Consortium (базовая модель + факторы риска ССЗ: сахарный диабет (СД), артериальную гипертензию (АГ), курение, гиперлипидемию и ИМТ) и расширенную модель (клиническая модель + индекс кальция КА по данным мультиспиральной компьютерной томографии – МСКТ). Последняя модель показала повышение точности по индикаторам С-статистики с 0,77 до 0,79, а реклассификации – на 35 % [129]. Преимущества данного метода были доказаны на когорте из 2274 пациентов в исследовании Bittencourt MS, et al. (2016), в котором авторы сравнили шкалу DF с результатами двух моделей шкал CAD Consortium [130]. В этой работе данные о завышении показателей распространенности ИБС среди обследованных при использовании шкалы DF были вновь подтверждены. Базовая и клиническая модели CAD Consortium обладали более высокой прогностической ценностью в идентификации ОПКА (AUC для DF – 0,71, AUC для CAD Consortium I и II – 0,75 и 0,79, соответственно). При использовании этих

моделей значительно больше пациентов были классифицированы как пациенты с низкой вероятностью ОПКА (24,6 % и 30,0 % vs 8,3 % при DF), а доля больных с высоким риском ОПКА составила всего 1,1 % vs 18 % при DF. Авторы считают, что применение этого метода может значительно снизить потребность в инвазивной коронарной визуализации при подозрении на ИБС.

Последние годы характеризуются активной исследовательской деятельностью по изучению прогностической ценности различных методов МО для предтестовой оценки стенотических поражений КА [130, 131]. В недавних исследованиях (CONFIRM, PROMISE, SCOT-HEART) было показано, что распространенность ОПКА у пациентов с подозрением на ИБС было значительно ниже по сравнению с данными 2013 года, представленными в клинических рекомендациях ЕОК (14,9% vs 44.5%) [104, 132-135]. Похожие результаты были получены в исследовании EVINCI [136], в котором гемодинамически значимые стенозы выявлены у 29 % из 475 обследованных пациентов с подозрением на ИБС. По результатам анализа данных трех крупномасштабных исследований, включающих 15815 пациентов с подозрением на ИБС, Juarez-Orozco LE, et al. (2019) разработали новый метод определения ПТВ ОПКА на основе байесовского классификатора [104, 132, 133, 135]. Данный метод был внесен в рекомендации ЕОК по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома [20]. В исследование были включены больные с жалобами на боль в грудной клетке и одышкой. Диагностический алгоритм включал различные значения ПТВ для разных групп пациентов. В случаях с ПТВ ОПКА >15 % целесообразно проведение визуализирующих стресс-тестов. При значении данного показателя 5–15 % имеет место промежуточный риск поражения коронарного русла и высокая частота ложноположительных результатов, что определяет диагностические преимущества МСКТ-КАГ. У пациентов с ПТВ ≤5 % шансы обнаружения ОПКА минимальны, а последующие неинвазивные диагностические тесты (нагрузочные пробы, стресс-ЭхоКГ, МСКТ) должны выполняться только по дополнительным показаниям [20]. Для повышения качества идентификации пациентов с ОПКА стандартные предикторы ПТВ (возраст, пол, клинические симптомы) были дополнены

модификаторами, к которым относились факторы риска ССЗ (отягощенная наследственность, дислипидемия, СД, АГ, курение, избыточный вес), ЭКГ индикаторы ишемии миокарда, ЭхоКГ показатели дисфункции миокарда ЛЖ и уровень кальциноза КА по данным МСКТ [20, 137]. Необходимо отметить, что отсутствие кальциноза КА (индекс Агатстона = 0) ассоциировалось с низкой распространенностью ОПКА (<5%). Тем не менее, было показано, что низкое содержание коронарного кальция не исключает обструктивного коронаросклероза, связанного с некальцифицированным атеросклеротическим поражением, и, наоборот, наличие кальциноза в КА не всегда является предиктором ОПКА. Подчеркивается, что вышеуказанные модификаторы лишь дополняют ПТВ, особенно при верификации гемодинамически значимых поражений у пациентов с ПТВ в 5–15 % [137]. Следует иметь в виду, что модель ПТВ, представленная в данном исследовании, была разработана на выборке пациентов из стран с низким риском ССЗ и может иметь меньшую прогностическую ценность при использовании в других популяциях [20].

Несмотря на то, что было предпринято несколько попыток усовершенствовать модели ПТВ и были представлены доказательства, демонстрирующие целесообразность такого подхода, в 2016 году в дополнениях к рекомендациям NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, UK) технология ПТВ была исключена из алгоритма принятия решения о проведении неинвазивных диагностических мероприятий при подозрении на ИБС [138]. В соответствии с данными рекомендациями врачам нет необходимости принимать во внимание результаты ПТВ для определения дальнейшей тактики диагностической визуализации, особенно среди пациентов в случаях низкого риска ИБС. Это решение было обосновано тем, что ранняя оценка вероятности ИБС не снижает экономические затраты на диагностику и лечение этого заболевания.

Roe MT, et al. (2000) впервые осуществили попытку прогнозирования НПКА у больных с ОКСбпСТ, применив к ним метод ЛР [91]. В данной работе были проанализированы данные 5767 больных из исследования PURSUIT с результатами инвазивной КАГ, из которых НПКА была диагностирована в 12 %

случаев. Авторы разработали прогностическую модель на основе базовых характеристик пациентов со значением AUC – 0,827, что указывало на ее способность надежно выявлять поражения без гемодинамически значимой обструкции КА (<50 %), а когда данная модель в дальнейшем применялась к пациентам из исследования GUSTO-IIb, показатель AUC составлял 0,796, что подтверждало ее приемлемое качество. В схожем по дизайну многоцентровом обсервационном когортном исследовании (2010–2015) с участием 69 клиник Испании и Андорры с использованием метода ЛР была разработана диагностическая шкала для определения вероятности НПКА у больных с ИМ [95]. Для создания алгоритма МО в этом исследовании были проанализированы данные 9993 больных из реестра ARIAM-SEMICYUC с диагнозом ИМ, из которых только у 6,2 % больных имел место ИМ на фоне НПКА. Максимальная предсказательная точность этой модели (AUC – 0,756) соответствовала 40% вероятности обнаружения НПКА. Авторами было обнаружено, что типичным пациентом ИМ с НПКА является некурящая женщина в возрасте до 50 лет с уровнем вч-сТнI не более чем в девять раз превышающего нормативные значения, не имеющая в анамнезе АГ, СД и ИМ. Исследователи из Республики Корея предложили метод верификации больных ИБС с ОПКА и НПКА по результатам анализа вариабельности сердечного ритма и пика зубца R на ЭКГ. В исследование были включены 99 пациентов с ОПКА и 94 пациента с НПКА, которым была выполнена инвазивная КАГ. В работе были использованы несколько методов МО, включая НБК, дерево решений, ассоциативный классификатор и SVM. Максимальную точность (91%) разделения больных с ОПКА и НПКА показала модель на основе SVM [139]. В Тюменском кардиологическом научном центре по результатам анализа показателей 3629 пациентов без гемодинамически значимых стенозов КА был разработан калькулятор «ATHEROSCLEROSIS», позволяющий рассчитать вероятность НПКА на основе бинарной ЛР. В этой модели в качестве предикторов использовались данные о гендерной принадлежности больных, их возрасте, а также наличии АГ и ЭхоКГ-признаков атеросклеротических изменений восходящего отдела аорты [92]. В тестовой выборке показатели Se и Sp этого метода составили

62 % и 66 % соответственно, а AUC – 0,738, что свидетельствовало о приемлемой информативности предикторов НПКА. Авторы рекомендуют использовать калькулятор врачам на амбулаторном этапе при подозрении на ИБС и при отрицательных/сомнительных результатах нагрузочных тестов, либо с противопоказаниями к их проведению. Применение данного метода оправдано также в ситуациях, когда инвазивная КАГ недоступна, например, у жителей сельской местности.

Большинство используемых в настоящее время методов оценки ПТВ были разработаны на основе ЛР, регрессии Кокса и модели ускоренных испытаний [128, 129, 140]. Однако, современные технологии ИИ имеют гораздо больший потенциал для совершенствования ПТВ при коронарных поражениях. Этого можно достичь путем объединения нескольких методов МО и использовании процесса эволюционного обучения для их оптимальных комбинаций в интересах предтестовой верификации. Так, в работе Zellweger MJ, et al. (2014) были впервые представлены результаты оценки ПТВ с применением меметических алгоритмов на основе паттернов – МАП [140]. МАП был разработан путем объединения нескольких методов бинарной классификации, оптимизированных с помощью эволюционного обучения для создания моделей с меньшим количеством ложноотрицательных результатов. Разработанную модель ПТВ сравнивали с показателями Фрамингемской шкалы риска (FRS). На когорте пациентов с ОПКА, подтверждённым по результатам инвазивной КАГ, было доказано, что МАП по сравнению с FRS обладает лучшей прогностической способностью для верификации гемодинамически значимых поражений коронарного русла. Так, на обучающей выборке пациентов ($n = 245$) AUC МАП и FRS составила 0,79 и 0,66 соответственно, а в когорте валидации ($n = 128$) – 0,82 и 0,74. При этом положительные прогностические заключения МАП и FRS, исключаящие ОПКА, составляли соответственно 98% и 50%. Предсказательная ценность МАП и стабильность её диагностических решений была подтверждена с помощью кросс-валидации методом Монте-Карло [140].

Таким образом, комбинированный метод МО позволяет выявлять и исключать обструктивные поражения КА с высокой степенью точности. Позднее метод МАП был применён в когорте 987 пациентов из германского исследования LURIC [141]. Заключение МАП, исключающие ОПКА, на обучающих и тестовых выборках составили 98% и 95%, соответственно. Положительные прогностические значения МАП, подтверждающие ОПКА, в этих группах фиксировались на уровне 93% и 94%. По мнению авторов, успешное использование этого подхода для оценки ПТВ поражений коронарного русла является одним из важнейших элементов в развитии персонализированной медицины.

В исследовании 2015 года авторами была предложена новая модель верификации ОПКА и НПКА на основе методов вейвлет-преобразования и коррентропии сигналов ЭКГ [142]. Было проанализировано 143 ЭКГ, из которых 82 принадлежало больным с ОПКА, а 61 – пациентам с интактными КА. Средняя точность классификации по A_c составила 99,7%, Se – 99,6%, Sp – 99,8%. В исследовании 2017 года на корейской популяции из 4146 человек было проведено сравнение точности базового алгоритма верификации ОПКА FRS и алгоритма на основе ИНС. Последний метод продемонстрировал очевидное преимущество перед FRS (AUC составила 0,749 и 0,393, соответственно) [117]. В недавнем исследовании Banerjee R, et al. (2019) был предложен подход к верификации ОПКА с использованием клинико-демографических данных пациента, сигналов фонокардиограммы, фотоплетизмограммы и вариабельности сердечного ритма по данным ЭКГ. База данных состояла из 150 пациентов (80 больных с обструктивным коронаросклерозом и 70 – без ОПКА), а разработка модели выполнялась методом SVM. Ее метрики качества по Se и Sp при верификации ОПКА составили, соответственно, 0,96 и 0,91 [143]. Сравнительный анализ прогностической точности различных методов МО (ЛР, дерево решений, ИНС) для прогнозирования ОПКА у 1245 пациентов показал диагностические преимущества многослойного персептрона с точностью по AUC 0,78 [144]. Другие авторы, применив метод SVM, достигли 79,2 %-ой точности прогнозирования ОПКА, использовав результаты тестов с физической нагрузкой 480 больных, подвергшихся инвазивной КАГ [145].

Использование в этой когорте прогностического алгоритма на основе роя частиц привело к повышению предсказательной точности до 81,5% [146]. При исследовании 297 больных из базы данных медицинского центра Кливленда методом формирования нейросетевых ансамблей Ас прогнозирования ОПКА составила 89%, а Se и Sp – 81% и 96% [147]. В недавнем исследовании с применением СЛ с целью повышения качества предтестовой оценки поражения КА клинические предикторы были дополнены результатами генетического анализа больных [112]. Эта модель была разработана на данных 1545 обследованных из реестра Framingham Heart Study и протестирована на группе из 145 пациентов. В этой работе в качестве новых предикторов использовались CpG-динуклеотиды (cg11355601, cg16410464, cg12091641) метилированных ДНК, относящихся к генам, ассоциированным с сердечно-сосудистым ремоделированием (ADAL, JOSD1 и CCT6P1), а также однонуклеотидные полиморфизмы (например, rs6418712 и rs10275666) генов NHS, HUS1. Прогностическая способность разработанного интегрированного классификатора в диагностике ОПКА демонстрировала Ас, Se и Sp в тестовой группе на уровне 0,78, 0,75 и 0,80, соответственно. В свою очередь, модель, в которой в качестве предикторов использовались только клинические данные, имела Ас – 0,65, Se – 0,42 и Sp – 0,89. Результаты исследования демонстрировали рост предсказательной точности моделей с применением показателей генетического тестирования.

В доступной литературе нами было обнаружено только три исследования, в которых дотестовая оценка ОПКА и НПКА дополнялась моделями, уточняющими локализацию стенотических поражений эпикардальных артерий. Так, Ordonez C, et al (2001), используя набор данных из реестра Emory University Hospital, включающий 655 пациентов с 113 показателями, выявили из них 25 значимых, к которым применили один из методов МО – ассоциативные правила [148]. При интеллектуальном анализе данных были определены предикторы характерные для поражения отдельных КА. Например, у некурящих пациентов гемодинамически значимые атеросклеротические поражения ПКА выявлялись реже, чем в других КА (точность 71%), а высокий уровень ОХС и возраст >60 лет являлись предикторами

ОПКА (точность 100%). Было установлено также, что гемодинамически значимые стенозы чаще фиксируются в ПНА, чем в других КА. Vabaoglu I, et al. (2009) использовали нейросетевые алгоритмы для анализа данных 330 пациентов, которым были выполнены инвазивная КАГ и тест с физической нагрузкой [149]. Авторами, были разработаны модели, уточняющие локализацию стенозов с точностью в 73 % для ПНА, 65 % – для ОА и 70 % – для ПКА. Особый интерес вызывает исследование Alizadeshani R., et al. (2018), в котором был предложен новый комбинированный метод МО на основе метода SVM [22]. В данной работе используются отдельные классификаторы для выявления стенозов в ПНА, ОА, ПКА. В данном исследовании поражение ствола левой КА не рассматривалось, поскольку частота его регистрации была существенно ниже по сравнению с другими КА. Метод SVM был применен к набору данных 500 пациентов, содержащих социально-демографические, антропометрические характеристики, результаты клиничко-лабораторных исследований, ЭКГ, ЭхоКГ и КАГ. Разработанная модель обеспечила Ac, Se и Sp для обнаружения поражения коронарного русла и его локализации в 96,4 %, 100 % и 88 % соответственно. По мнению авторов, такие высокие показатели Ac и Se ранее никогда не достигались, а надежность разделения пациентов с НПКА и ОПКА подтверждалась дальнейшими исследованиями. Так, Abdar M, et al. (2019) разработали инновационную технологию МО, в которой использовались комбинации из 10 алгоритмов, включая три различных типа SVM, алгоритм роя частиц и генетический алгоритм. Этот подход был применен к набору данных Z-Alizadeh Sani и обеспечил идентификацию ОПКА с точностью в 93%. По мнению авторов, эти результаты конкурентоспособны и сопоставимы с лучшими прогностическими показателями в данной области [150].

Таким образом, данные научной литературы свидетельствуют о широком применении современных технологий МО для разработки прогностических моделей, а их использование для оценки ПТВ поражения коронарного русла позволяет обеспечить высокую степень точности верификации ОПКА и НПКА, снизить потенциальный риск необоснованного назначения инвазивной КАГ и

уменьшить нерациональные экономические затраты. Использование этих методов может быть полезным как в популяционных исследованиях для выяснения особенностей поражения коронарного русла у лиц с различным риском ИБС, так и для совершенствования персонализированных стратегий оказания специализированной медицинской помощи в качестве дополнительного инструмента поддержки принятия врачебных решений. В то же время предполагается, что создание практико-ориентированных моделей МО и алгоритмов, необходимых в повседневной медицинской практике, будет возможно только в рамках междисциплинарных программ научного сотрудничества между клиницистами и специалистами в области информационных технологий.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Клиническая характеристика больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Исследование проведено на базе Школы медицины Дальневосточного федерального университета с сентября 2017 по август 2022 года. Исследование соответствует этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Школы медицины Дальневосточного федерального университета, протокол №4 от 5 декабря 2019 г.

Критерии включения в исследование: больные с ОКСбпST без доказанного некроза миокарда по результатам исследования вч-сТнI, подвергшиеся инвазивной КАГ. Критерии исключения: пациенты с перенесенным ранее ИМ, а также пациенты, подвергшиеся ЧКВ в анамнезе; наличие обструктивного поражения ствола левой коронарной артерии.

Исследование проведено по результатам анализа показателей базы данных «Прогностическая оценка обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST»², в которой представлены сведения о 600 пациентах (374 мужчин и 226 женщин) в возрасте от 30 до 80 лет с медианой 62 года и 95 % доверительным интервалом (ДИ) [60; 62] (рисунок 1), поступивших в 2017-2021 гг. в отделение неотложной кардиологии КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница №1» с ОКСбпST без доказанного некроза миокарда по результатам исследования вч-сТнI на анализаторе RADIOMETER AQT90 FLEX (Дания).

² Циванюк М.М., Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И. ДВФУ. База данных «Прогностическая оценка обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST». Св-во №2022620797 РФ, заявка №2022620608 от 01.04.2022; опубл. 15.04.2022, Бюл. № 4.

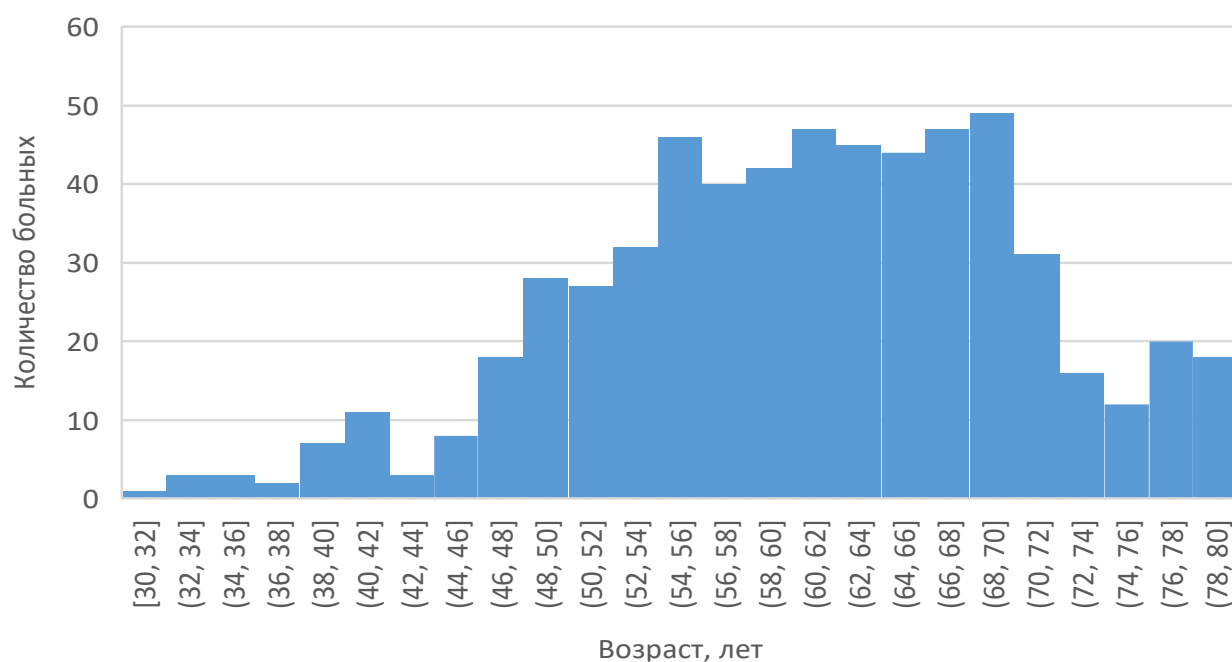


Рисунок 1 – Гистограмма распределения больных с ОКСбпST по возрасту

Оценку риска летального исхода в стационаре выполняли с помощью шкалы GRACE. Низкий риск имел место у 238 (40 %) больных, средний – у 332 (55 %) и высокий – у 30 (5 %) (рисунок 2).

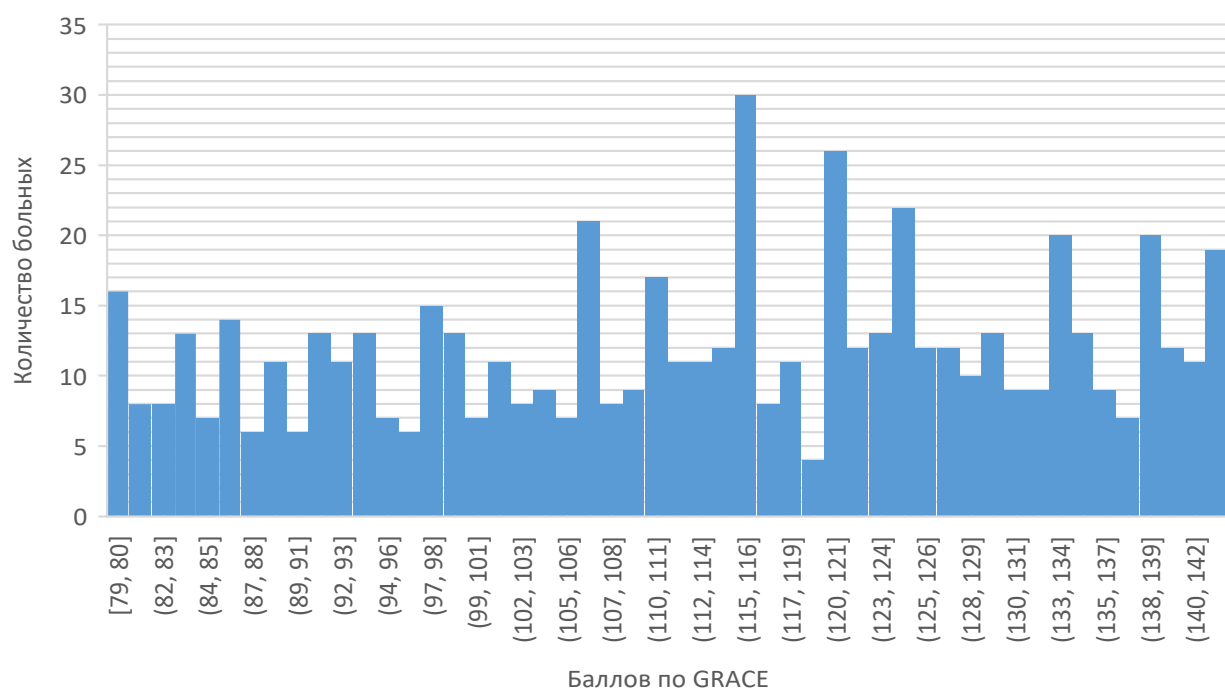


Рисунок 2 – Гистограмма распределения больных с ОКСбпST по степени риска шкалы GRACE

Клинико-функциональный статус больных до проведения инвазивной КАГ оценивали по 90 показателям, содержащих социально-демографические, антропометрические, клинико-лабораторные данные, показатели ЭКГ и ЭхоКГ (таблица 4).

Таблица 4 – Основные клинико-функциональные показатели больных с ОКСбпСТ

| Показатель | Значение (абс (%)/Me±SD) |
|---|---------------------------------|
| Социально-демографические показатели | |
| Мужской пол, абс. (%) | 374 (62 %) |
| Возраст, лет | 62±9.67 |
| Курящие, абс. (%) | 196 (33 %) |
| Бросившие курить, абс. (%) | 46 (8 %) |
| Отягощенная наследственность, абс. (%) | 145 (24 %) |
| АГ, абс. (%) | 517 (86 %) |
| СД, абс. (%) | 92 (15 %) |
| Антропометрические показатели | |
| Рост, см | 170±8,6 |
| Вес, кг | 83±14,3 |
| ОТ, см | 95±11,2 |
| ОБ, см | 101±9,4 |
| ИМТ, кг/м ² | 28,4±4,4 |
| ОТ/ОБ, усл. ед. | 0,938±0,082 |
| ОТ/рост, усл. ед. | 0,56±0,067 |
| САД, мм рт.ст. | 140±21,6 |
| ДАД, мм рт.ст. | 80±10,4 |
| ПАД, мм рт.ст. | 60±15,5 |
| ИВО, усл. ед. | 91,07±93,4 |
| ИПНЛ, усл. ед. | 44,18±40,43 |

Продолжение таблицы 4

| Показатель | Значение (абс (%)/Ме±SD) |
|--------------------------------------|--------------------------|
| Антропометрические показатели | |
| ИА, усл. ед. | 3,24±1,65 |
| ИММЛЖ, усл. ед. | 111,09±37,7 |
| ИОТ, усл. ед. | 0,42±0,09 |
| ППТ, м ² | 1,956±0,187 |
| Лабораторные показатели | |
| НЬ, г/л | 144±16,75 |
| WBC, x10 ⁹ /л | 7,7±2,42 |
| RBC, x10 ¹² /л | 4,605±0,545 |
| PLT, x10 ⁹ /л | 237,5±61,91 |
| СОЭ, мм/ч | 9±9,65 |
| HCT, % | 42,3±3,75 |
| MCV, фл | 91,1±4,59 |
| MCH, пг | 31,45±2,11 |
| MCHC, г/л | 344±19,23 |
| RDW, % | 14,5±0,74 |
| MPV, фл | 8,7±1,02 |
| PDW, % | 15,6±0,99 |
| PCT, % | 0,211±0,04 |
| LYM, % | 27±8,94 |
| MON, % | 8,8±3,63 |
| NEUT, % | 63,8±9,36 |
| LYM, x10 ⁹ /л | 2,1±0,945 |
| MON, x10 ⁹ /л | 0,7±0,48 |
| NEUT, x10 ⁹ /л | 5,3±2,23 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,9±2,365 |
| Креатинин, мкмоль/л | 87±21,9 |

Продолжение таблицы 4

| Показатель | Значение (абс (%)/Me±SD) |
|--|--------------------------|
| Лабораторные показатели | |
| СКФ, мл/мин/1,73м ² | 74,35±22,47 |
| ОХС, ммоль/л | 5,475±1,313 |
| ТГ, ммоль/л | 1,38±0,862 |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,26±0,45 |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 3,4±1,114 |
| СРБ, мг/л | 1,6±15,86 |
| Общий белок, г/л | 74±6 |
| МК, мкмоль/л | 357,5±90,43 |
| NEUT/LYM, усл.ед. | 2,396±2,076 |
| PLT/LYM, усл.ед. | 109,67±57,25 |
| MON/ХС ЛВП, усл.ед. | 0,54±0,5 |
| NEUT/ХС ЛВП, усл.ед. | 4,28±2,53 |
| ХС ЛВП/ХС ЛНП, усл.ед. | 0,363±0,335 |
| LYM/ХС ЛВП, усл.ед. | 1,613±0,959 |
| ТГ/ХС ЛВП, усл.ед. | 1,1±0,987 |
| SI, усл.ед. | 569±551,8 |
| Электрокардиографические показатели | |
| ЧСС, в 1 мин. | 67±13,4 |
| Депрессия ST, абс. (%) | 143 (24 %) |
| Инверсия Т, абс. (%) | 171 (28,5 %) |
| Двухфазный Т, абс. (%) | 49 (8,2 %) |
| QT, сек. | 0,4±0,039 |
| QRS, сек. | 0,09±0,049 |
| PQ, сек. | 0,16±0,05 |
| Элевация STaVR, абс. (%) | 206 (34,3 %) |
| Амплитуда R (I, II, III, aVL), мм | 0,707±0,45 |

Продолжение таблицы 4

| Показатель | Значение (абс (%)/Me±SD) |
|--|--------------------------|
| Электрокардиографические показатели | |
| Индекс Соколова-Лайона, мм | 21,6±8,918 |
| Индекс Левиса, мм | 11±6,125 |
| Корнельское произведение, мс | 1328±1125 |
| Эхокардиографические показатели | |
| УО, мл | 68±19,95 |
| НГ, абс. (%) | 265 (44 %) |
| КР, абс. (%) | 91 (15 %) |
| КГ, абс. (%) | 124 (21 %) |
| ЭГ, абс. (%) | 120 (20 %) |
| ИГФ ЛЖ, % | 24,42±6,18 |
| МЖП, мм | 10±2,015 |
| ЗСЛЖ, мм | 10±1,663 |
| ИММЛЖ, г/м ² | 111,1±37,71 |
| ИОТ, усл. ед. | 0,42±0,089 |
| ИЛП, мл/м ² | 24,06±8,217 |
| КДР ЛЖ, мм | 49±5,639 |
| КДО ЛЖ, мл | 108±34,56 |
| КСО ЛЖ, мл | 37±23,24 |
| ФВ ЛЖ, % | 65±9,895 |
| ГПСД ЛЖ, % | 18,9±3,076 |
| КДИ, мл/м ² | 55,27±16,7 |
| КСИ, мл/м ² | 19,3±11,62 |

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия; ГПСД – глобальная продольная систолическая деформация; ДАД - диастолическое артериальное давление; ЗС – задняя стенка; ИА - индекс атерогенности; ИВО - индекс висцерального ожирения; ИГФ – индекс глобальной функции; ИЛП – индексированный объем левого предсердия; ИММ – индекс массы миокарда; ИМТ - индекс массы тела; ИОТ – индекс относительной толщины; ИПНЛ - индекс продукта накопления липидов; КГ – концентрическая гипертрофия; КДИ – индекс конечного диастолического объема; КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КР –

концентрическое ремоделирование; КСИ – индекс конечного систолического объема; КСО – конечный систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; МЖП – межжелудочковая перегородка; МК – мочевая кислота; НГ – нормальная геометрия; ОБ – окружность бедер; ОТ – окружность талии; ОТС – относительная толщина стенок; ОХС – общий холестерин; ПАД – пульсовое артериальное давление; ППТ – площадь поверхности тела; САД – систолическое артериальное давление; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ТГ – триглицериды; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ЭГ – эксцентрическая гипертрофия; Hb – гемоглобин; НСТ – гематокрит; LYM – лимфоциты; МСН – среднее содержание гемоглобина в эритроците; МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе; MCV – средний объем эритроцита; MON – моноциты; MPV – средний объем тромбоцита, NEUT – нейтрофилы; PCT – тромбокрит; PDW – ширина распределения тромбоцитов; PLT – тромбоциты; RBC – эритроциты; RDW – ширина распределения эритроцитов; SII – иммуно-воспалительный индекс (systemic immune-inflammation index); WBC – лейкоциты.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Лабораторное исследование

Забор венозной крови у пациентов осуществлялся при поступлении в стационар с последующим исследованием на биохимическом анализаторе Mindray BS-800M (Китай). Определяли уровни ОХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП и ТГ. КАК проводили на гематологическом анализаторе Sysmex XN-550 (Япония). Определяли содержание Hb, RBC, лейкоцитов (WBC), NEUT, LYM, MON, PLT, скорость оседания RBC (СОЭ), НСТ, тромбокрит (PCT), средний объем RBC (MCV), среднее содержание Hb в RBC (MCH), среднюю концентрацию Hb в эритроцитарной массе (MCHC), ширину распределения RBC (RDW), средний объем PLT (MPV), ширину распределения PLT (PDW). Рассчитывали соотношения NEUT/LYM [151], PLT/LYM [152], MON/ХС ЛВП [153], NEUT/ХС ЛВП [154], ХС ЛВП/ХС ЛНП [155], LYM/ХС ЛВП [156]. Вычисляли SII по формуле $PLT \cdot (NEUT/LYM)$ [157]. Метаболический индекс (МИ) рассчитывали по формуле: $ТГ/ХС ЛВП$ [158]. Индекс висцерального ожирения (ИВО) рассчитывали по формуле [159]:

$$\text{ИВО} = \frac{\text{ОТ}}{39,68 + 1,88 \times \text{ИМТ}} \times \frac{\text{ТГ}}{1,03} \times \frac{1,31}{\text{ХС ЛВП}}, \quad (1)$$

Индекс продукта накопления липидов (ИПНЛ) — по формуле: ИПНЛ=(ОТ-65)×ТГ [159]. Вычисление индекса атерогенности (ИА) осуществляли по формуле [160]:

$$\text{ИА} = \frac{\text{ОХС} - \text{ХС ЛВП}}{\text{ХС ЛВП}}, \quad (2)$$

2.2.2 Электрокардиография

Всем пациентам регистрировали ЭКГ по стандартной методике на аппарате Nihon kohden Cardiofax S ECG-1250К (Япония). По результатам ЭКГ-исследования оценивали продолжительность интервалов PQ, QT, QRS, амплитуду зубцов R в стандартных отведениях, наличие депрессии сегмента ST $\geq 0,1$ мВ в 2-х и более смежных отведениях, его элевацию $\geq 0,1$ мВ в отведении aVR, инверсию зубца T в грудных отведениях, наличие двухфазного зубца T с начальной положительной фазой в V₁-V₆. Рассчитывали индексы Соколова-Лайона (R_{V5} + S_{V1}, мм) [161], Левиса (Губнера) (R_I + S_{III}, мм) [162], корнельское произведение (R_{aVL}(мм) + S_{V3}(мм) × QRS(мс), мм/мс) [163].

2.2.3 Эхокардиография

ЭхоКГ проводили на аппарате GE Vivid S60 (США) по общепринятой методике. Определяли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), индекс относительной толщины (ИОТ) задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) [164]. Выделяли группы с нормальной геометрией сердца (ИММЛЖ ≤ 115 г/м² и ИОТ $< 0,42$), концентрическим ремоделированием (ИММЛЖ

≤ 115 г/м², ИОТ $> 0,42$), концентрической гипертрофией (ИММЛЖ > 115 г/м², ИОТ $> 0,42$) и эксцентрической гипертрофией (ИММЛЖ > 115 г/м² и ИОТ $< 0,42$) [164]. Регистрировали конечный диастолический (КДО) и конечный систолический объемы (КСО) ЛЖ, объем левого предсердия (ЛП) и их индексированные значения (КДИ, КСИ, ИЛП). Рассчитывали ударный объем (УО), ФВ ЛЖ, индекс глобальной функции (ИГФ) ЛЖ [165]. Для определения ГПСД ЛЖ использовали данные апикальной 4-камерной позиции тканевых доплеровских изображений миокарда с помощью программного обеспечения аппарата Vivid S60 [166].

2.2.4 Селективная коронарография

Согласно рекомендациям рабочей группы по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов сужение просвета одной из эпикардальных артерий ≥ 50 % относится к гемодинамически значимым и свидетельствует об ОПКА [167]. Именно поэтому данная степень поражения была определена как конечная точка исследования. Всем пациентам была выполнена инвазивная КАГ на ангиографической системе TOSHIBA iNFX-8000V (Япония). Среди обследованной когорты было выделено 2 группы лиц. В 1-ю из них вошли 360 (60 %) больных, имеющих по результатам КАГ гемодинамически значимое сужение КА (≥ 50 %), во 2-ю – 240 (40 %) пациента с НПКА (< 50 %). Пациенты с ОПКА характеризовались однососудистым поражением КА в 43% случаев, двухсосудистым в 30%, трехсосудистым – в 27% (рисунок 3). В свою очередь, у пациентов группы НПКА (n = 240) интактные КА диагностированы в 75% (n = 181) случаев, а 25% больных имели атеросклеротическое ремоделирование КА с сужением просвета < 50 % (рисунок 4).

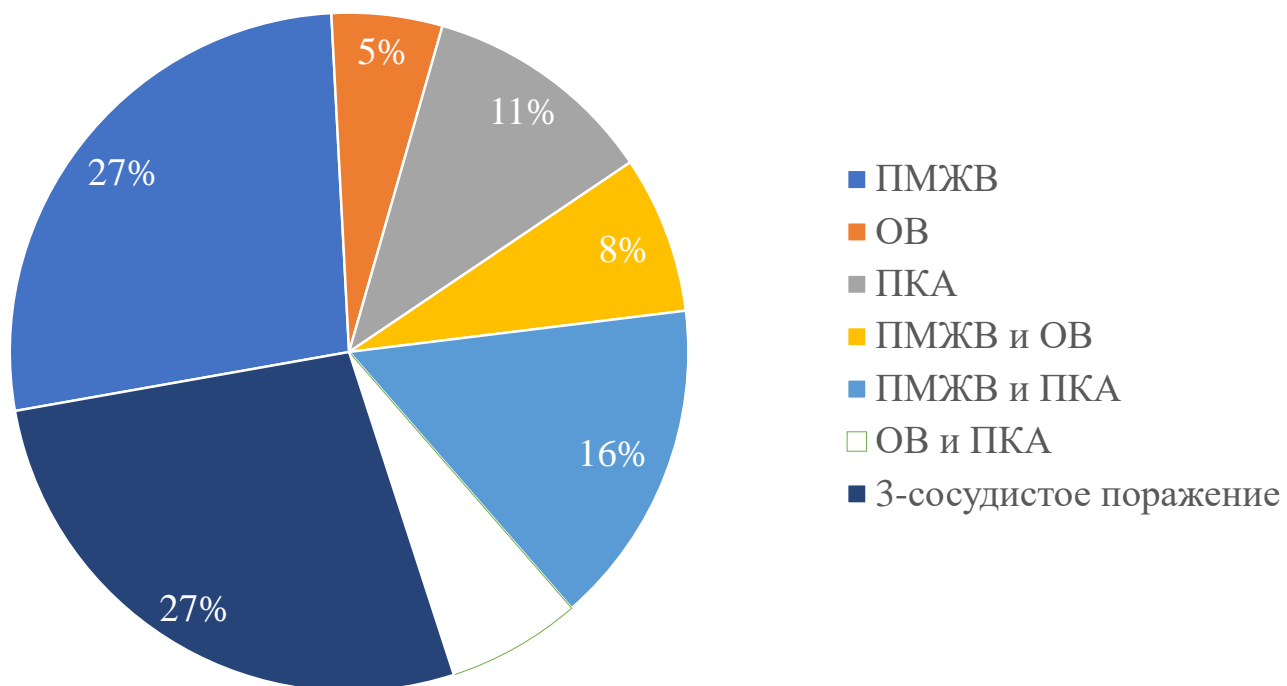


Рисунок 3 – Локализация ОПКА у больных с ОКСбпСТ

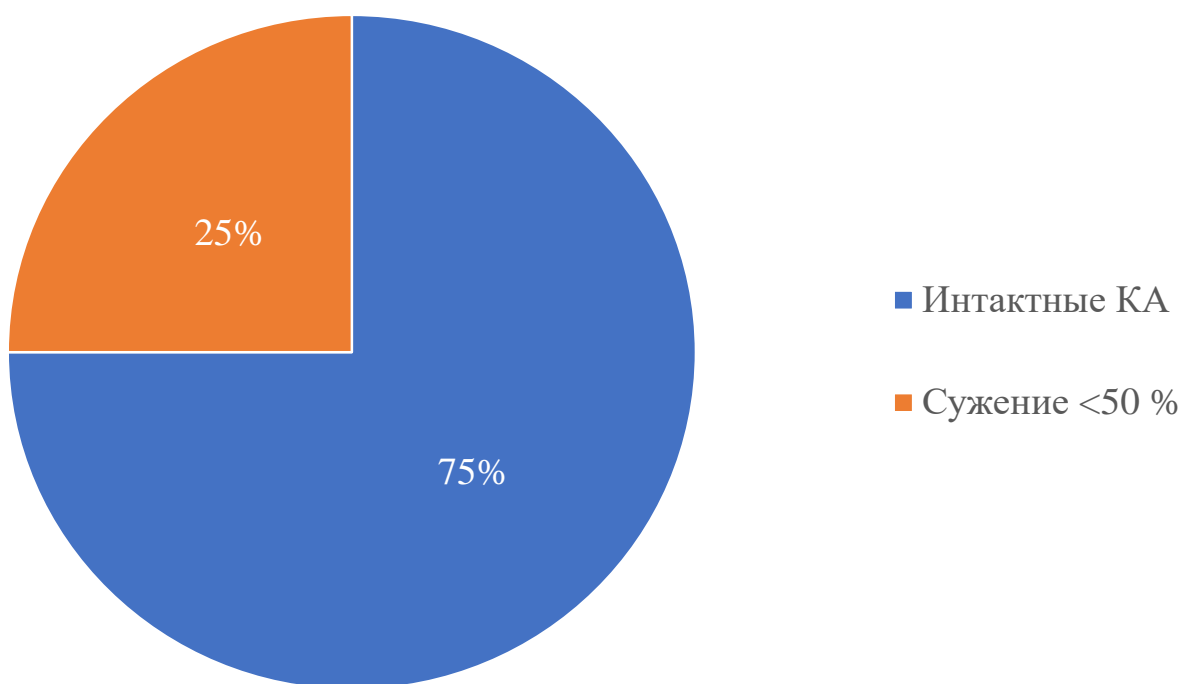


Рисунок 4 – Анатомический статус коронарного русла у больных с НПКА

2.3 Дизайн исследования

Дизайн исследования состоял из 5 этапов (рисунок 5).

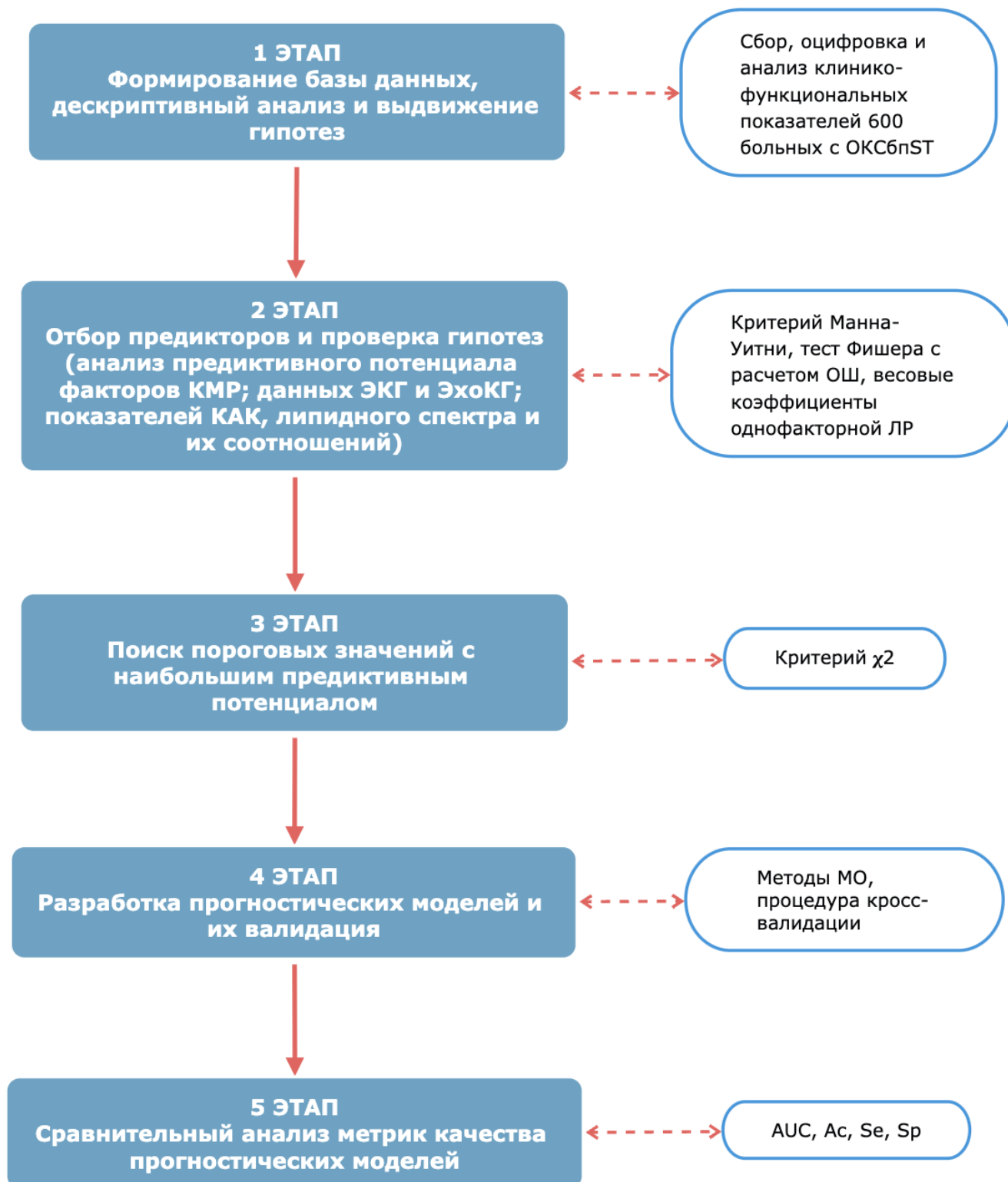


Рисунок 5 – Схема дизайна исследования

На первом этапе осуществлялся сбор данных пациентов. Сформированная база данных подвергалась многократной проверке, очистке и корректировке. Окончательный вариант базы данных был представлен результатами исследований клинико-функционального статуса 600 пациентов. По результатам предварительной обработки данных с использованием комплекса статистических методов формулировали гипотезы. На втором этапе на основе методов статистического анализа проводился отбор предикторов и проверка гипотез. С помощью однофакторной ЛР оценивали степень влияния отдельных факторов на конечную точку исследования. На третьем этапе среди выделенных потенциальных предикторов определяли пороговые значения с наибольшим прогностическим потенциалом. Целью четвертого этапа была разработка многофакторных моделей ОПКА, а также их валидация с помощью методов МО: МЛР, СЛ, SVM, ИНС и стохастический градиентный бустинг (СГБ). Сравнительный анализ точности моделей проводился на 5 этапе исследования и включал оценку метрик их качества (AUC, Ac, Se, Sp).

2.4 Методы статистической обработки

Конечные точки исследования были представлены ОПКА в форме бинарного признака (“отсутствие” или “наличие”). Входные признаки – подгруппа потенциальных предикторов выражалась в форме непрерывных и категориальных переменных. Для выделения потенциальных предикторов, линейно связанных с ОПКА, с помощью тестов Стьюдента, Манна-Уитни, χ^2 и Фишера был проведен сравнительный анализ факторов, характеризующих клинико-функциональный статус больных. Для дальнейшего исследования отбирали показатели со статистически значимыми межгрупповыми различиями. На следующих этапах статистического анализа определяли пороговые значения факторов с наибольшим предиктивным потенциалом. Критериями их отбора были границы значений факторов, p-value которых имели минимальную, а отношение шансов (ОШ) – максимальную величину. С помощью однофакторной ЛР определяли весовые

коэффициенты отдельных факторов, позволяющие оценить степень их влияния на конечную точку (рисунок 6). Данный подход расширяет возможности для обработки и анализа данных за счет более детальной оценки степени влияния потенциальных предикторов на результирующую переменную. Для дальнейшего анализа использовали как непрерывную, так и категориальную формы потенциальных предикторов. Достоверность признаков и проверка гипотез подтверждалась значением $p\text{-value} < 0,05$. Для контроля качества входных данных использовали визуальные методы их представления в форме гистограмм и диаграмм рассеяния. На рисунке 7 в качестве примера приведены диаграммы размаха (boxplot) некоторых признаков, имеющих межгрупповые отличия.

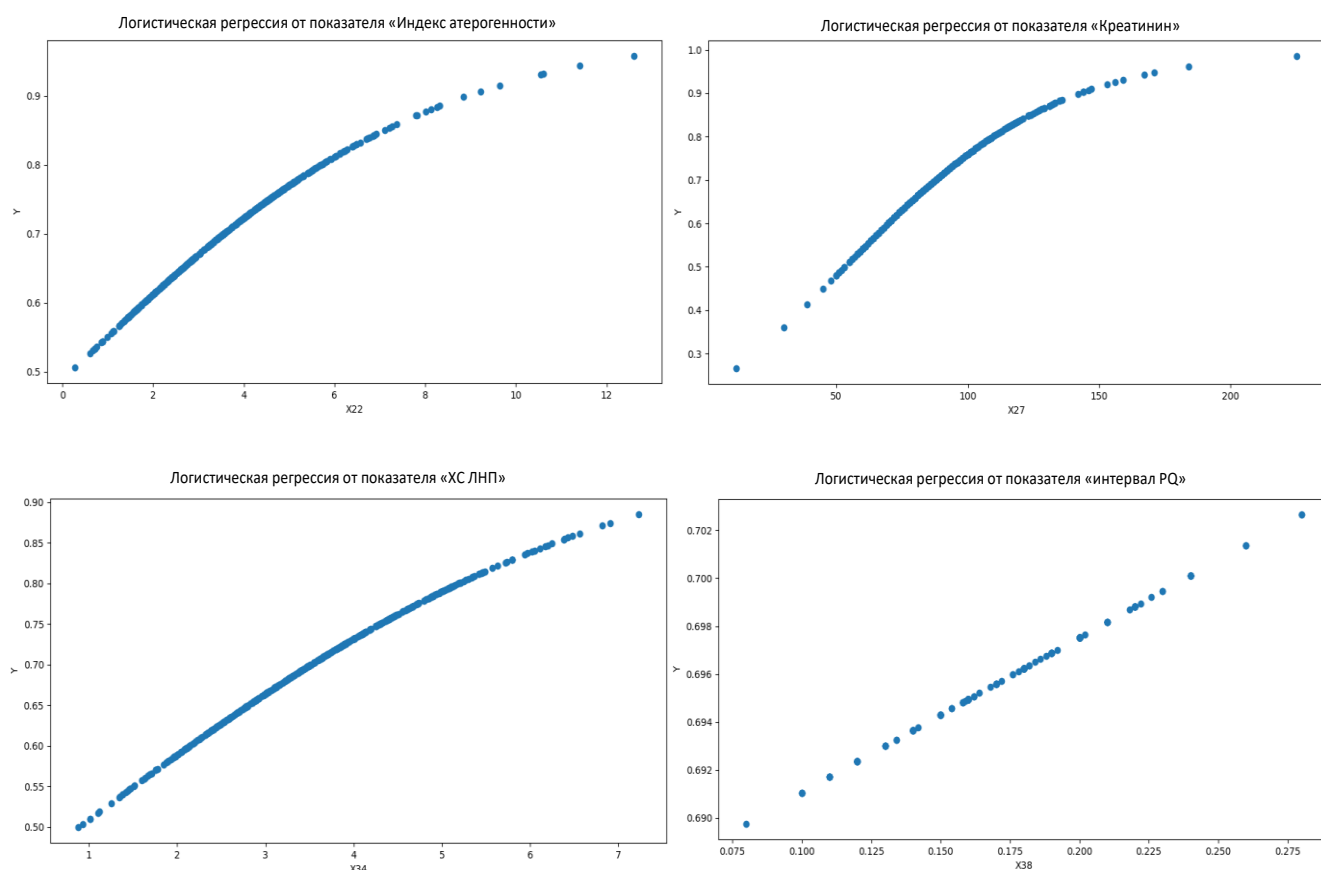


Рисунок 6 – Графики однофакторной ЛР потенциальных предикторов

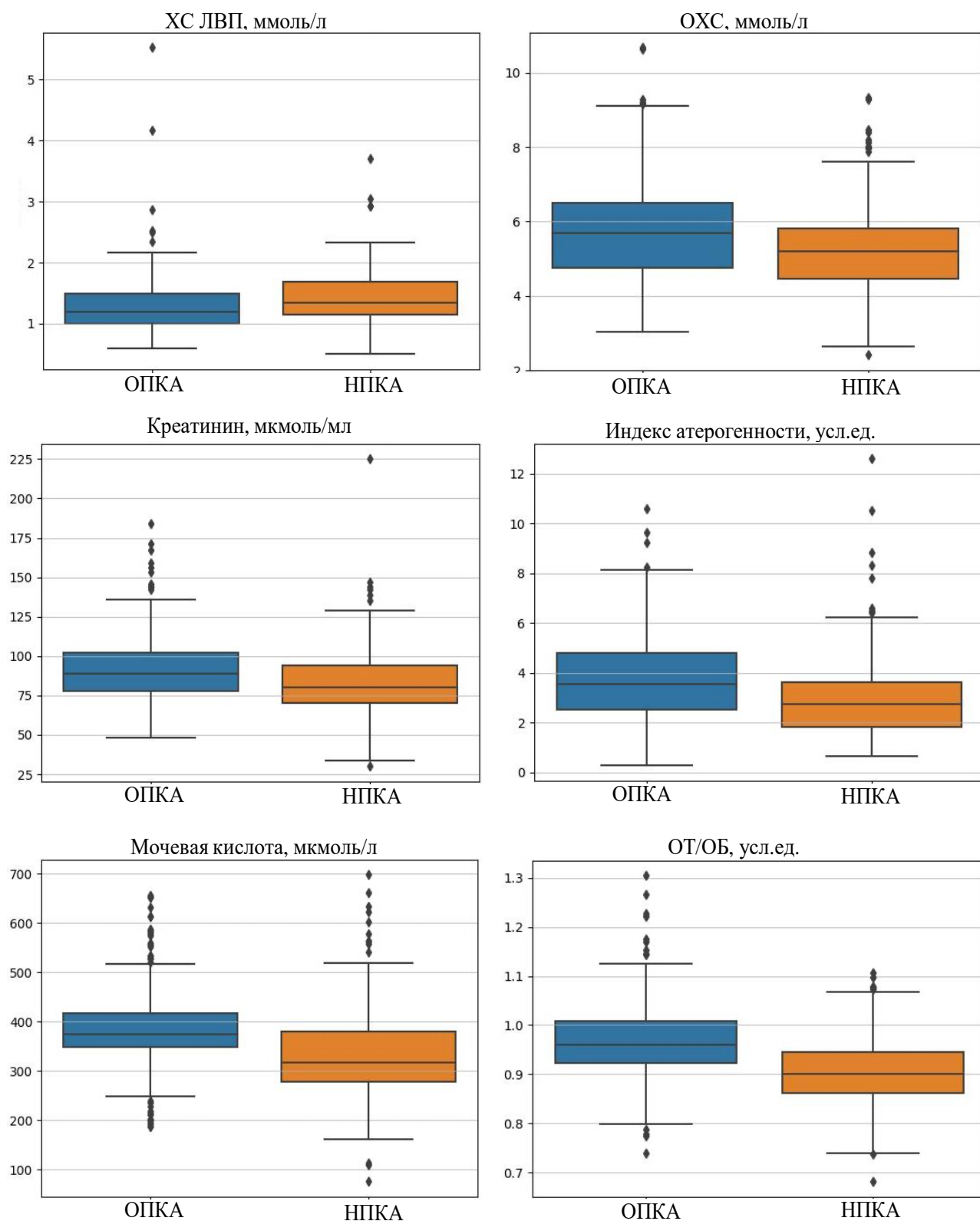


Рисунок 7 – Диаграммы размаха отдельных показателей в группах сравнения

2.5 Методы машинного обучения

Для построения прогностических моделей и верификации предикторов ОПКА использовали методы МО: МЛР, SVM, СЛ, ИНС и СГБ. Основными параметрами разработанных моделей СЛ были 1000 деревьев для “голосования” и от 6 до 8 признаков для расщепления. Архитектура моделей на основе ИНС подбиралась путем максимизации AUC и включала 3 скрытых слоя с 7—10 нейронами в каждом. В качестве функции активации ИНС использовался “sigmoid”. Разработка моделей МЛР выполнялась с использованием в их структуре только одной из коррелируемой переменных для устранения проблемы мультиколлинеарности. Для увеличения точности прогноза ОПКА разрабатывали ансамбли моделей МЛР.

Качество моделей оценивали по четырем метрикам: AUC, Ac, Se, Sp. При построении ROC-кривой для каждого значения порога отсечения, который менялся с заданным шагом, рассчитывали Se и Sp [168].

AUC рассчитывался по следующей формуле:

$$AUC = \sum_i \left(\frac{X_{i+1} + X_i}{2} \right) \times (Y_{i+1} - Y_i), \quad (3)$$

Для оценки качества модели с помощью AUC использовалась шкала, приведенная в таблице 5.

Таблица 5 – Оценка качества моделей по шкале AUC

| Интервал AUC | Качество модели |
|--------------|----------------------|
| [0,9;1,0) | Отличное |
| [0,8;0,9) | Очень хорошее |
| [0,7;0,8) | Хорошее |
| [0,6;0,7) | Среднее |
| [0,5;0,6) | Неудовлетворительное |

Параметры моделей на обучающих выборках подбирали таким образом, чтобы усредненные значения метрик качества на тестовых выборках достигали максимальных величин. Модели разрабатывали путем пошагового включения в их структуру ранее выделенных предикторов в порядке убывания степени их влияния на результирующую переменную. Показатели, которые улучшали качество моделей, считали валидированными предикторами ОПКА. Разработка моделей включала процедуру кросс-валидации методами Монте-Карло и K-Fold с 10-ти проходной перекрестной проверкой [169, 170]. Модели были разработаны на обучающей выборке (9/10) пациентов и верифицированы на тестовой (1/10).

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.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ПРЕДИКТИВНОЙ ЦЕННОСТИ ФАКТОРОВ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА, ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ И ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

Высокая распространенность необструктивного коронаросклероза или интактных КА среди больных с подозрением на ИБС способствует разработке прогностических моделей для оценки анатомического статуса КА до инвазивной КАГ [19]. Ожидается, что эта методика позволит сократить неоправданные риски инвазивной процедуры и нерациональные расходы здравоохранения. В настоящем исследовании у 40% пациентов с ОКСбпST во время инвазивной КАГ не было выявлено гемодинамически значимых коронарных поражений, что побудило авторов к оценке предиктивного потенциала факторов КМР для прогнозирования ОПКА на этапе предтестовой диагностики. Основанием для проведения данного анализа служили известные представления о важной роли этих факторов в развитии коронарного атеросклероза [171]. К наиболее “агрессивным” факторам КМР, ассоциированным с ИБС, относятся дислипидемия, абдоминальное ожирение, гиперурикемия, гипергликемия, инсулинорезистентность. КА являются одной из основных мишеней для реализации этих факторов, что иллюстрируется атеросклеротическим ремоделированием КА и клиническими проявлениями различных вариантов ИБС. Показана, в частности, взаимосвязь гиперурикемии и инсулинорезистентности с ОПКА при ОКС [172].

3.1 Оценка предиктивного потенциала факторов кардиометаболического риска и их значение в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий

Первый шаг исследования заключался в проведении межгруппового анализа факторов КМР, который показал наличие статистически значимых различий по 15 параметрам (таблица 6). При этом максимальный уровень достоверности фиксировался у показателей гендерной принадлежности (мужской пол), ХС ЛВП, ИА и креатинина (p -value $<0,0001$). Наибольшие значения ОШ были связаны с мужским полом (ОШ = 2,5) и активным курением (ОШ = 2,3). Менее заметная, но статически значимая вероятность ОПКА ассоциировалась с отягощенным по ССЗ семейным анамнезом (ОШ = 1,6) и курением в прошлом (ОШ = 1,6). Необходимо отметить, что сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ) у больных с ОПКА и НПКА регистрировались с одинаковой частотой. По данным предварительного анализа возраст, рост, ОТ/рост, вес и ИМТ обследованных, концентрация глюкозы и СРБ в крови, систолическое (САД), диастолическое (ДАД) и пульсовое (ПАД) артериальное давление также не влияли на вероятность ОПКА.

Таблица 6 – Клинико-функциональная характеристика больных с ОКСбпST (Me, 95 % ДИ)

| Показатель | 1 группа (ОПКА), n=360 | 2 группа (НПКА), n=240 | ОШ, 95 % ДИ | P-value |
|----------------------------|------------------------|------------------------|-----------------|-----------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Возраст, лет | 62 [61;64] | 62 [59;64] | - | 0,57 |
| Мужчины, абс (%) | 252 (70 %) | 115 (48 %) | 2,5 [1,6; 3,7] | $<0,0001$ |
| Курящие, абс (%) | 135 (37,5 %) | 34 (14 %) | 2,3 [1,5; 3,7] | 0,0001 |
| Бывшие курильщики, абс (%) | 29 (8 %) | 11 (4,5 %) | 1,6 [0,75; 3,8] | 0,25 |

Продолжение таблицы 6

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--|--------------------|-------------------|-----------------|---------|
| Отягощенная наследственность по ССЗ, абс (%) | 102 (28 %) | 32 (13 %) | 1,6 [1,0; 2,6] | 0,048 |
| Рост, см | 170 [170; 172] | 170 [168; 173] | - | 0,36 |
| Вес, кг | 82 [80;84] | 84 [80;86] | - | 0,81 |
| ОТ, см | 98 [95; 100] | 95 [90; 100] | - | 0,12 |
| ОБ, см | 103 [100; 106] | 103,5 [100; 107] | - | 0,69 |
| ОТ/ОБ, усл.ед. | 1,08 [1,05; 1,1] | 1,05 [1,0; 1,1] | - | 0,005 |
| ОТ/рост, усл.ед. | 0,58 [0,57; 0,59] | 0,57 [0,54; 0,59] | - | 0,14 |
| ИМТ, кг/м ² | 27,8 [27,6; 28,7] | 28,6 [27,4; 30,0] | - | 0,48 |
| САД, мм рт.ст. | 140 [140; 155] | 135 [135; 145] | - | 0,48 |
| ДАД, мм рт.ст. | 75 [75;80] | 80 [80;85] | - | 0,86 |
| ПАД, мм рт.ст. | 60 [60; 60] | 60 [55; 60] | - | 0,34 |
| ОХС, ммоль/л | 5,6 [5,5; 5,9] | 5,3 [5,1; 5,55] | - | 0,012 |
| ТГ, ммоль/л | 1,4 [1,35; 1,6] | 1,3 [1,15; 1,4] | - | 0,005 |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,2 [1,2; 1,25] | 1,35 [1,3; 1,4] | - | <0,0001 |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 3,6 [3,4; 3,8] | 3,3 [3,0; 3,4] | - | 0,0003 |
| МИ, усл. ед. | 1,2 [1,1; 1,35] | 0,9 [0,8; 1,1] | - | 0,0005 |
| ИВО, усл. ед. | 1,7 [1,4; 2,1] | 1,2 [0,9; 1,6] | - | 0,011 |
| ИПНЛ, см×ммоль/л | 49,6 [42,0; 60,3] | 36,3 [30,7; 48,5] | - | 0,04 |
| ИА, усл.ед. | 3,55 [3,4; 3,9] | 2,8 [2,4; 3,2] | - | <0,0001 |
| Креатинин, мкмоль/мл | 90 [88; 93] | 79 [76; 83] | - | <0,0001 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² | 73,2 [71,35; 74,8] | 76,9 [73,2; 82,5] | - | 0,012 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,9 [5,8; 6,1] | 6,1 [5,8; 6,3] | - | 0,67 |
| СРБ, мг/л | 2,0 [1,6; 2,8] | 1,05 [0,9; 2,4] | - | 0,14 |
| МК, мкмоль/л | 379 [366; 393] | 338 [320; 361] | - | 0,007 |
| АГ, абс (%) | 296 (82 %) | 206 (86 %) | 1,0 [0,5; 1,7] | 0,96 |
| СД, абс (%) | 32 (9 %) | 26 (11 %) | 1,65 [0,9; 3,1] | 0,1 |

Примечание: Отношение шансов (ОШ) рассчитывалось только для категориальных признаков. Сокращения: АГ – артериальная гипертензия; ДАД - диастолическое артериальное давление; ДИ – доверительный интервал; ИА - индекс атерогенности; ИВО - индекс висцерального ожирения; ИМТ - индекс массы тела; ИПНЛ - индекс продукта накопления липидов; МИ – метаболический индекс; МК - мочевая кислота; НПКА – необструктивное поражение коронарных артерий; ОБ - окружность бедер; ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема ST; ОПКА – обструктивное поражение коронарных артерий; ОТ - окружность талии; ОХС - общий холестерин; ПАД - пульсовое артериальное давление; САД - систолическое артериальное давление; СД - сахарный диабет; СКФ - скорость клубочковой фильтрации; СРБ - С-реактивный белок; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ТГ - триглицериды; ХС ЛВП - холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП - холестерин липопротеидов низкой плотности.

В процессе исследования были построены однофакторные модели ЛР с расчетом весовых коэффициентов. По результатам анализа было установлено, что статистически значимый уровень весовых коэффициентов имел место у 13 переменных (таблица 7). Наибольшие значения весовых коэффициентов ассоциировались с уровнем креатинина (4,7; $p < 0,0001$), ХС ЛВП (-3,9; $p = 0,0007$) и ИА (3,5; $p < 0,0001$). Меньшими по величине, но сопоставимыми по уровню достоверности были показатели ОТ/ОБ (3,4), СКФ (-3,35), ХС ЛНП (2,1), ОХС (1,9), МИ (1,6), мужской пол (0,9), статус курения (0,8), отягощенная наследственность по ССЗ (0,5). При этом весовые коэффициенты таких факторов, как возраст, рост, ОТ/рост, вес, САД, ДАД, ПАД, наличие АГ, СД, уровни СРБ и глюкозы, ИВО и ИПНЛ были статистически недостоверными. В разработанных однофакторных моделях большинство весовых коэффициентов имели положительное значение, что указывало на увеличение вероятности ОПКА при наличии этих признаков или повышении их уровня. Напротив, отрицательные значения весовых коэффициентов ХС ЛВП и СКФ свидетельствуют о возрастании риска ОПКА при снижении уровня данных показателей.

Таблица 7 – Весовые коэффициенты однофакторных ЛР-моделей для оценки вероятности ОПКА (Me, 95 % ДИ)

| Показатель | Весовые коэффициенты | P-value |
|-------------------------------------|----------------------|---------|
| Возраст | 0,4 [-0,7; 1,5] | 0,5 |
| Мужской пол | 0,9 [0,5; 1,3] | <0,0001 |
| Курящие | 0,8 [0,4; 1,3] | 0,0002 |
| Бывшие курильщики | 0,5 [-0,2; 1,3] | 0,2 |
| Отягощенная наследственность по ССЗ | 0,5 [0,03; 0,9] | 0,04 |
| Рост | 1,5 [-0,9; 4,0] | 0,2 |
| Вес | 0,01 [-1,3; 1,4] | 0,98 |
| ОТ | 2,5 [0,3; 4,9] | 0,03 |
| ОБ | -0,2 [-2,2; 1,8] | 0,8 |
| ОТ/ОБ | 3,4 [1,3; 5,8] | 0,0029 |
| ОТ/рост | 1,9 [-1,2; 5,3] | 0,26 |
| ИМТ | -3,2 [-13,2; 1,3] | 0,3 |
| САД | 0,3 [-1,0; 1,6] | 0,7 |
| ДАД | -0,25 [-1,7; 1,2] | 0,7 |
| ПАД | 0,5 [-0,7; 1,7] | 0,4 |
| ОХС | 1,9 [0,4; 3,4] | 0,013 |
| ТГ | 3,8 [0,1; 7,8] | 0,05 |
| ХС ЛВП | -3,9 [-6,3; -1,7] | 0,0007 |
| ХС ЛНП | 2,1 [1,0; 3,3] | 0,0003 |
| МИ | 1,6 [0,4; 2,9] | 0,01 |
| ИВО | 4,6 [-0,6; 12,15] | 0,19 |
| ИПНЛ | 0,004 [-0,001; 0,01] | 0,17 |
| ИА | 3,5 [1,9; 5,2] | <0,0001 |
| Креатинин | 4,7 [2,8; 6,8] | <0,0001 |
| СКФ | -3,35 [-5,7; -1,1] | 0,004 |

Продолжение таблицы 7

| Показатель | Весовые коэффициенты | P-value |
|------------|----------------------|---------|
| Глюкоза | 1,35 [-0,7; 3,4] | 0,19 |
| СРБ | 6,1 [1,1; 13,8] | 0,06 |
| МК | 1,7 [0,3; 3,1] | 0,016 |
| АГ | -0,025 [-0,6; 0,5] | 0,9 |
| СД | 0,5 [-0,04; 1,1] | 0,08 |

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия; ДАД - диастолическое артериальное давление; ИА - индекс атерогенности; ИВО - индекс висцерального ожирения; ИМТ - индекс массы тела; ИПНЛ - индекс продукта накопления липидов; МИ – метаболический индекс; МК - мочевая кислота; ОБ - окружность бедер; ОТ - окружность талии; ОХС - общий холестерин; ПАД - пульсовое артериальное давление; САД - систолическое артериальное давление; СД - сахарный диабет; СКФ - скорость клубочковой фильтрации; СРБ - С-реактивный белок; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ТГ - триглицериды; ХС ЛВП - холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП - холестерин липопротеидов низкой плотности.

Из показателей, отобранных на предыдущем этапе, с помощью однофакторной ЛР были определены их пороговые значения с наибольшим прогностическим потенциалом (таблица 8). Для выполнения этой задачи показатели в непрерывной форме были преобразованы в категориальную форму. Результаты анализа позволили выделить возрастные диапазоны у мужчин (≥ 55 лет) и у женщин (≥ 65 лет), принадлежность к которым повышала вероятность ОПКА (ОШ=1,7, $p=0,01$). У мужчин с $ОТ \geq 105$ см и у женщин с $ОТ \geq 115$ см вероятность обнаружения гемодинамически значимых поражений КА возрастала в 3 раза ($p=0,025$). Увеличение $ОТ/рост \geq 0,69$ усл. ед. (ОШ=5,7, $p=0,025$) и $ОТ/ОБ \geq 0,9$ усл. ед. (ОШ=2,9, $p=0,0017$) также увеличивали вероятность ОПКА вне зависимости от гендерной принадлежности обследуемых. Сопоставимые шансы наличия ОПКА ассоциировались с нарушением липидного обмена, проявляющимся увеличением концентрации ОХС $\geq 5,9$ ммоль/л (ОШ=2,0, $p=0,001$), ХС ЛНП $> 3,5$ ммоль/л (ОШ=2,1, $p=0,0004$) и ТГ $\geq 1,6$ ммоль/л (ОШ=1,75, $p=0,006$), а также снижением уровня ХС ЛВП $\leq 1,1$ ммоль/л (ОШ=2,4, $p=0,0002$). Аналогичные значения ОШ

соотносились с индикаторами МИ $\geq 1,5$ усл. ед. (ОШ=1,75, $p=0,009$), ИПНЛ $\geq 38,5$ см*ммоль/л (ОШ=2,7, $p=0,003$) и ИА $\geq 3,4$ усл. ед. (ОШ=2,0, $p=0,0006$). Риск ОПКА повышался при концентрации в сыворотке крови МК ≥ 356 мкмоль/л (ОШ=2,2, $p=0,0008$) и креатинина ≥ 87 мкмоль/мл у мужчин и ≥ 94 мкмоль/л – у женщин (ОШ=2,6, $p < 0,0001$). При этом показатель СКФ < 75 мл/мин/1,73 м² повышал вероятность ОПКА в 1,5 раза ($p=0,049$). Необходимо отметить, что тестирование предиктивного потенциала отдельных факторов в различных числовых диапазонах позволило выявить прогностически значимые пороговые значения даже среди показателей (ОТ/рост и ИПНЛ), медианные значения которых на предыдущих этапах исследования были не достоверными.

Таблица 8 – Диапазон пороговых значений потенциальных предикторов ОПКА на основе однофакторных ЛР-моделей

| Пороговые значения | 1 группа (ОПКА) n=360 | 2 группа (НПКА) n=240 | ОШ, 95 % ДИ | P-value |
|--|--------------------------|--------------------------|-------------------|---------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Возраст, лет мужчины ≥ 55 женщины ≥ 65 | 245 (68 %) | 134 (56 %) | 1,7 [1,1; 2,5] | 0,01 |
| ОТ, см мужчины ≥ 105 женщины ≥ 115 | 79 (22 %) | 21 (9 %) | 3,05 [1,15; 8,1] | 0,025 |
| ОТ/ОБ $\geq 0,9$ усл.ед. | 266 (74 %) | 120 (50 %) | 2,9 [1,5; 5,7] | 0,0017 |
| ОТ/рост $\geq 0,69$ усл.ед. | 50 (14 %) | 7 (3 %) | 5,7 [1,25; 26,35] | 0,025 |
| ОХС $\geq 5,9$ ммоль/л | 155 (43 %) | 70 (29 %) | 2,0 [1,3; 3,0] | 0,001 |
| ТГ $\geq 1,6$ ммоль/л | 166 (46 %) | 77 (32 %) | 1,75 [1,2; 2,6] | 0,006 |
| ХС ЛВП $\leq 1,1$ ммоль/л | 137 (38 %) | 48 (20 %) | 2,4 [1,5; 3,9] | 0,0002 |
| ХС ЛНП $> 3,5$ ммоль/л | 191 (53 %) | 84 (35 %) | 2,1 [1,4; 3,1] | 0,0004 |
| МИ $\geq 1,5$ усл. ед. | 140 (39 %) | 65 (27 %) | 1,75 [1,15; 2,7] | 0,009 |
| ИПНЛ $\geq 38,5$ см*ммоль/л | 248 (69 %) | 108 (45 %) | 2,7 [1,3; 5,45] | 0,003 |
| ИА $\geq 3,4$ усл.ед. | 198 (55 %) | 91 (38 %) | 2,0 [1,3; 3,1] | 0,0006 |

Продолжение таблицы 8

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--|------------|-------------|-----------------|---------|
| Креатинин, мкмоль/мл женщины ≥ 94 мужчины ≥ 87 | 198 (55 %) | 75 (31,5 %) | 2,6 [1,7; 4,05] | <0,0001 |
| СКФ <75 мл/мин/1,73 м ² | 201 (56 %) | 110(46 %) | 1,5 [0,1; 2,2] | 0,049 |
| МК ≥ 356 мкмоль/л | 219 (61 %) | 98 (41 %) | 2,2 [1,35; 3,6] | 0,0008 |

Сокращения: ДИ – доверительный интервал; ИА - индекс атерогенности; ИВО - индекс висцерального ожирения; ИПНЛ - индекс продукта накопления липидов; МИ – метаболический индекс; МК - мочевая кислота; НПКА – необструктивное поражение коронарных артерий; ОБ - окружность бедер; ОПКА – обструктивное поражение коронарных артерий; ОТ - окружность талии; ОХС - общий холестерин; ОШ – отношение шансов; СКФ - скорость клубочковой фильтрации; ТГ - триглицериды; ХС ЛВП - холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП - холестерин липопротеидов низкой плотности.

На основе методов МЛР, СЛ и SVM были разработаны прогностические модели для оценки вероятности ОПКА до выполнения инвазивной КАГ (таблица 9). При построении моделей в качестве базового предиктора методом прямого отбора (процедура Forward Selection) был определен ОХС $\geq 5,9$ ммоль/л. Пошаговое включение в их структуру других факторов приводило к увеличению только отдельных метрик качества. Их заметный подъем фиксировался в модели МЛР (6) при комбинации 4-х факторов: ОХС $\geq 5,9$ ммоль/л, ОТ/ОБ $\geq 0,9$ усл.ед., а также ХС ЛВП и МИ в непрерывной форме. При этом прогностический алгоритм на основе ансамбля моделей МЛР (7), разработанный и обученный методом бэггинг (Bagging – Bootstrap aggregating), имел оптимальное соотношение показателей чувствительности (0,75) и специфичности (0,73), а также максимальное значение AUC (0,82), соответствующее высокой точности прогноза (рисунок 8). Данная модель включала комбинацию из 10 прогностических алгоритмов, отобранных методом поиска лучших подмножеств (процедура Best Subset). В этом ансамбле в качестве предикторов использовалось сочетание 7 факторов в категориальной форме (ОХС $\geq 5,9$ ммоль/л, ХС ЛНП $> 3,5$ ммоль/л, ОТ/ОБ $\geq 0,9$ усл. ед., ОТ/рост $\geq 0,69$ усл. ед., ИА $\geq 3,4$ усл. ед., ИПНЛ $\geq 38,5$ см*ммоль/л, МК ≥ 356 мкмоль/л) и 2-х

– в непрерывной (ХС ЛВП и МИ). Необходимо отметить, что прогностическая точность моделей на основе методов SVM и СЛ была недостаточной при любой комбинации потенциальных предикторов.

Таблица 9 – Оценка точности прогностических моделей для предтестовой верификации ОПКА.

| № | Предикторы | МЛР | | | | SVM | | | | СЛ | | | |
|---|--|-------------|-------------|-------------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | Ac | Se | AUC | Sp | Ac | Se | AUC | Sp | Ac | Se | AUC | Sp |
| 1 | ОХС* + ОТ/ОБ* | 0,56 | 0,60 | 0,65 | 0,57 | 0,63 | 0,82 | 0,64 | 0,41 | 0,60 | 0,62 | 0,67 | 0,57 |
| 2 | ОХС* + ОТ/ОБ* + ХС ЛВП* | 0,67 | 0,54 | 0,75 | 0,62 | 0,65 | 0,65 | 0,73 | 0,65 | 0,63 | 0,53 | 0,71 | 0,77 |
| 3 | ОХС* + ОТ/ОБ + ХС ЛВП* | 0,66 | 0,56 | 0,75 | 0,68 | 0,71 | 0,70 | 0,75 | 0,72 | 0,66 | 0,66 | 0,70 | 0,65 |
| 4 | ОХС* + ОТ/ОБ* + ХС ЛВП | 0,70 | 0,67 | 0,75 | 0,68 | 0,65 | 0,65 | 0,70 | 0,64 | 0,67 | 0,65 | 0,72 | 0,69 |
| 5 | ОХС* + ОТ/ОБ* + ХС ЛВП + ТГ* | 0,70 | 0,70 | 0,75 | 0,69 | 0,63 | 0,64 | 0,69 | 0,62 | 0,56 | 0,56 | 0,64 | 0,56 |
| 6 | ОХС* + ОТ/ОБ* + ХС ЛВП + МИ | 0,73 | 0,74 | 0,80 | 0,71 | 0,67 | 0,67 | 0,73 | 0,67 | 0,65 | 0,67 | 0,69 | 0,61 |
| 7 | Ансамбль моделей (ОХС* + ХС ЛВП* + ОТ/ОБ* + ОТ/рост* + ИА* + ИПНЛ* + МК* + ХС ЛВП + МИ) | 0,73 | 0,75 | 0,82 | 0,73 | 0,65 | 0,64 | 0,74 | 0,68 | 0,70 | 0,70 | 0,77 | 0,69 |

Примечания: * – обозначены значения показателей в категориальной форме.

Сокращения: МИ – метаболический индекс; МК - мочевая кислота; МЛР - многофакторная логистическая регрессия; ОБ - окружность бедер; ОПКА – обструктивное поражение коронарных артерий; ОТ - окружность талии; ОХС - общий холестерин; СЛ - случайный лес; ТГ – триглицериды; ХС ЛВП - холестерин липопротеидов высокой плотности; Ac - точность; Se - чувствительность; Sp - специфичность; AUC - площадь под ROC-кривой; SVM - метод опорных векторов.

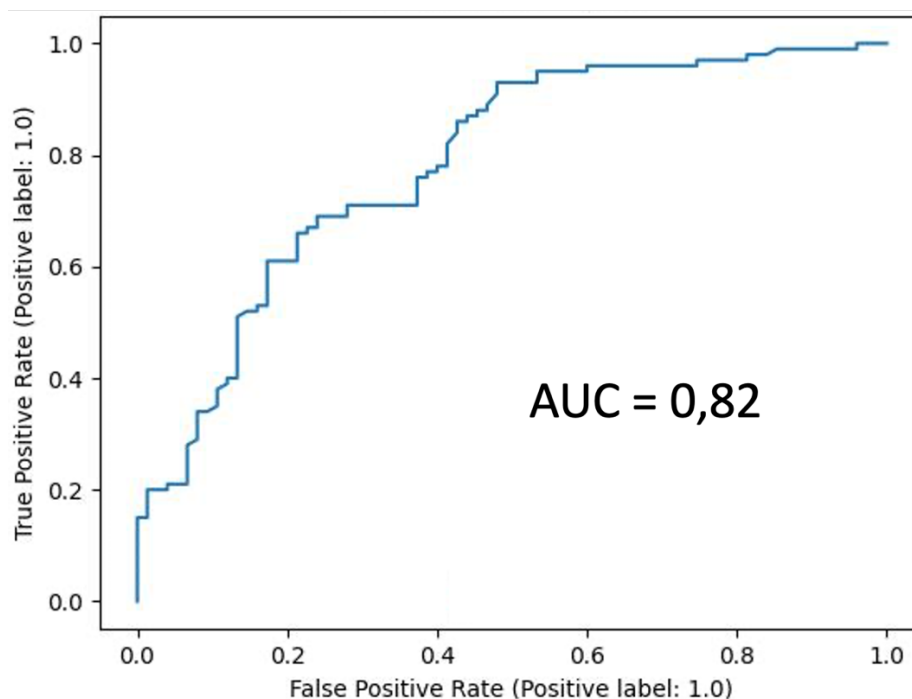


Рисунок 8 – График ROC-кривой ансамблевой модели (7) на основе МЛР

Степень влияния различных предикторов на конечную точку исследования определялось путем последовательного исключения отдельных факторов из структуры лучшей модели и ее повторного построения на оставшихся. При этом выраженность снижения критерия AUC указывала на прогностическую ценность удаленного предиктора (рисунок 9). Наибольшее влияние на конечную точку исследования оказывали 5 показателей: ОХС $\geq 5,9$ ммоль/л (16 %), ХС ЛВП (14 %), МИ (13 %), ИА $\geq 3,4$ усл.ед. (13 %), ИПНЛ $\geq 38,5$ см*ммоль/л (10 %). Менее заметный вклад демонстрировали ХС ЛНП $> 3,5$ ммоль/л (4 %), ОТ/ОБ $\geq 0,9$ усл. ед. (3 %), МК ≥ 356 мкмоль/л (2 %) и ОТ/рост $\geq 0,69$ усл. ед. (1 %).

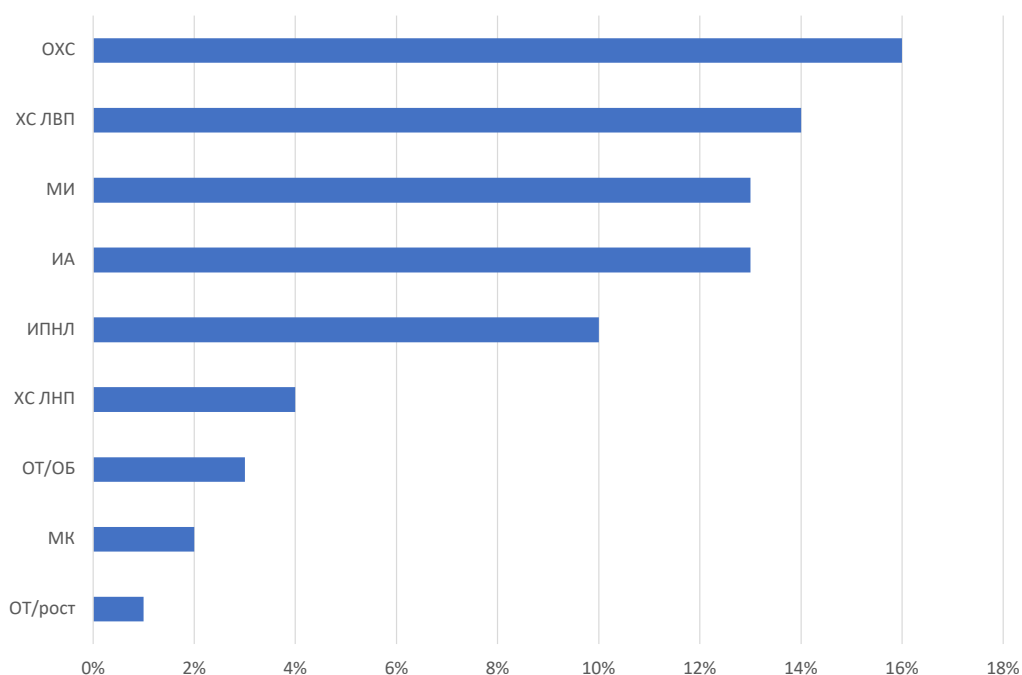


Рисунок 9 – Относительный вклад отдельных предикторов в реализацию конечной точки, (%)

В нашей работе путем многоступенчатой процедуры отбора были выделены потенциальные предикторы ОПКА, в число которых входили антропометрические индексы, характеризующие метаболический статус больных. Полученные результаты указывали на то, что предсказательная ценность показателей ОТ/ОБ, ОТ/рост и ИПНЛ была выше, чем ИВО. Ранее было показано, что комбинированные индексы (ИВО, ИПНЛ), включающие липидные показатели, отличаются от изолированных индикаторов липидного обмена более надежной взаимосвязью с поражением КА [173]. В другой работе были представлены данные о том, что ИБС имеет более тесные ассоциации с ОТ/рост и ИВО, чем с ИПНЛ [159]. В нашей работе предиктивный потенциал ОТ/ОБ преобладал над аналогичным ресурсом других антропометрических индексов, что позволило использовать его во всех прогностических моделях.

Инсулинорезистентность является одним из ведущих патогенетических факторов атеросклеротического ремоделирования артериального русла. К суррогатным маркерам этого синдрома относят МИ, выраженный отношением ТГ/ХС ЛВП [158, 174], который в нашем исследовании демонстрировал значимый

предиктивный потенциал (модели 6 и 7). В большинстве публикаций указывается на взаимосвязь ИБС с гиперурикемией, которая является одним из информативных индикаторов КМР [175]. В нашей работе уровень МК в сыворотке крови был линейно и нелинейно связан с ОПКА, а ее концентрация ≥ 356 мкмоль/л в 2,2 раза повышала вероятность верификации гемодинамически значимых поражений КА. Это позволило использовать данный показатель в качестве предиктора в ансамбле моделей МЛР. Дисбаланс липидного спектра с повышенной концентрацией ХС ЛНП и снижением уровня ХС ЛВП имеет причинно-следственную связь с атеросклеротическим ремоделированием КА [43]. В настоящем исследовании прогностическая ценность липидных показателей для определения степени атеросклеротической нагруженности КА подтвердилась. При этом прогностические свойства ХС ЛВП проявлялись во всех разработанных моделях, а ХС ЛНП и ИА - только в модели (7).

Сравнительный анализ прогностической точности алгоритмов на основе современных методов МО демонстрировал преимущества ансамбля из 10 моделей, разработанного с помощью МЛР. Метрики качества этой модели имели максимальные значения (AUC – 0,82, Ac – 0,73, Se – 0,75, Sp – 0,73), что соответствовало высокой точности прогноза.

3.2 Электрокардиографические, эхокардиографические и липидные показатели в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема ST

Межгрупповой анализ 40 факторов, характеризующих клинико-функциональный статус больных, показал наличие статистически значимых различий по 16 из них (таблица 10). При этом максимальный уровень достоверности фиксировался у показателей гендерной принадлежности (мужской пол) и ХС ЛВП ($p < 0,0001$). Наибольшие значения ОШ были связаны с мужским полом (ОШ = 2,5). Менее заметная, но статически значимая вероятность ОПКА ассоциировалась с элевацией STaVR (ОШ = 1,7; $p = 0,014$). По данным

предварительного анализа возраст, ИМТ, наличие депрессии сегмента ST, отрицательного или двухфазного зубца Т, продолжительность QRS, QT и PQ, амплитуда зубца R в I стандартном отведении, ЭКГ-признаки гипертрофии миокарда ЛЖ, толщина МЖП и ЗСЛЖ, ИОТ ЗСЛЖ, типы ремоделирования миокарда, ИЛП не имели линейных взаимосвязей с ОПКА и не влияли на вероятность его развития.

Таблица 10 – Клинико-функциональная характеристика больных с ОКСбпST (Me, 95 % ДИ)

| Показатель | 1 группа (ОПКА), n=360 | 2 группа (НПКА), n=240 | ОШ, 95% ДИ | p-value |
|---------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------|---------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Возраст, лет | 62 [61; 64] | 62 [59; 64] | - | 0,57 |
| Мужчины, абс (%) | 252 (70 %) | 115 (48 %) | 2,5 [1,6; 3,7] | <0,0001 |
| ИМТ, кг/м ² | 27,8 [27,6; 28,7] | 28,6 [27,4; 30,0] | - | 0,48 |
| ОХС, ммоль/л | 5,6 [5,5; 5,9] | 5,3 [5,1; 5,55] | - | 0,012 |
| ТГ, ммоль/л | 1,4 [1,35; 1,6] | 1,3 [1,15; 1,4] | - | 0,005 |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,2 [1,2; 1,25] | 1,35 [1,3; 1,4] | - | <0,0001 |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 3,6 [3,4; 3,8] | 3,3 [3,0; 3,4] | - | 0,0003 |
| ТГ/ХС ЛВП, усл. ед. | 1,2 [1,1; 1,35] | 0,9 [0,8; 1,1] | - | 0,0005 |
| Депрессия ST, абс (%) | 94 (26%) | 50 (21%) | 1,3[0,8; 2,2] | 0,26 |
| Инверсия Т, абс (%) | 112 (31%) | 67 (28%) | 1,2[0,76;1,85] | 0,46 |
| Двухфазный Т, абс (%) | 32 (9%) | 17 (7%) | 1,26[0,59;2,87] | 0,6 |
| QT, с | 0,4 [0,4; 0,4] | 0,4 [0,4; 0,4] | - | 1,0 |
| QRS, с | 0,1 [0,09; 0,1] | 0,09 [0,08; 0,1] | - | 0,84 |
| PQ, с | 0,16 [0,16; 0,18] | 0,16 [0,16; 0,18] | - | 0,26 |
| Элевация STaVR, абс(%) | 155 (43 %) | 74 (31 %) | 1,7 [1,1; 2,6] | 0,014 |
| Амплитуда зубца RI, мм | 8,0 [7,0; 8,0] | 8,0 [7,0; 9,0] | - | 0,6 |

Продолжение таблицы 10

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|------------------------------|-------------------|-------------------|----------------|-------|
| Амплитуда зубца RII, мм | 8,8 [8,0; 10,0] | 8,0 [7,0; 8,8] | - | 0,07 |
| Амплитуда зубца R III, мм | 3,0 [2,6; 4,0] | 2,0 [1,8; 2,0] | - | 0,06 |
| Амплитуда зубца R aVL, мм | 0,51 [0,47; 0,55] | 0,53 [0,47; 0,59] | - | 0,4 |
| Индекс Соколова-Лайона, мм | 20,9 [19,0; 23,0] | 20 [17,0; 23,8] | - | 0,4 |
| Индекс Левиса, мм | 11,9 [11,2; 12,6] | 12,2 [11,2; 13,2] | - | 0,4 |
| Корнельское произведение, мс | 1991 [1694; 2289] | 2007 [1810; 2204] | - | 0,2 |
| УО, мл | 71,4 [69,1; 73,7] | 67,4 [64,3; 70,5] | - | 0,1 |
| НГ, абс (%) | 166 (46 %) | 113 (47 %) | 0,9 [0,6; 1,4] | 0,8 |
| КР, абс (%) | 43 (12 %) | 41 (17 %) | 0,7 [0,4; 1,2] | 0,2 |
| КГ, абс (%) | 76 (21 %) | 48 (20 %) | 1,1 [0,7; 1,7] | 0,9 |
| ЭГ, абс. (%) | 76 (21 %) | 38 (16 %) | 1,5 [0,9; 2,5] | 0,2 |
| ИГФ ЛЖ, % | 24,0 [23,3; 24,6] | 25,5 [24,3; 26,7] | - | 0,04 |
| МЖП, мм | 11 [10; 11] | 10 [10; 11] | - | 0,2 |
| ЗСЛЖ, мм | 10 [10; 10] | 10 [10; 10] | - | 0,3 |
| ИММЛЖ, г/м ² | 115 [112; 119] | 106 [102; 112] | - | 0,007 |
| ИОТ ЗСЛЖ, усл. ед. | 0,42 [0,42; 0,43] | 0,43 [0,41; 0,44] | - | 0,8 |
| ИЛП, мл/м ² | 25,1 [23,5; 26,1] | 26,1 [24,1; 27,7] | - | 0,6 |
| КДР ЛЖ, мм | 50 [49; 50] | 48 [47; 49] | - | 0,03 |
| КДО ЛЖ, мл | 111 [108; 114] | 102 [99; 108] | - | 0,02 |
| КСО ЛЖ, мл | 40 [36; 42] | 36 [33; 39] | - | 0,009 |
| ФВ ЛЖ, % | 64 [62; 65] | 65 [64; 67] | - | 0,047 |
| ГПСД ЛЖ, % | 18,0 [16,3; 18,7] | 19,1 [17,2; 20,8] | - | 0,035 |
| КДИ, мл/м ² | 56,8 [54,8; 58,5] | 51,7 [49,4; 55,9] | - | 0,008 |
| КСИ, мл/м ² | 20,6 [18,8; 21,9] | 18,2 [16,9; 19,6] | - | 0,008 |

Примечание: Отношение шансов (ОШ) рассчитывалось только для категориальных признаков.

Сокращения: ГПСД – глобальная продольная систолическая деформация; ЗС – задняя стенка;

ИГФ – индекс глобальной функции; ИЛП – индексированный объем левого предсердия; ИММ –

индекс массы миокарда; ИМТ – индекс массы тела; ИОТ – индекс относительной толщины; КГ – концентрическая гипертрофия; КДИ – индекс конечного диастолического объема; КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КР – концентрическое ремоделирование; КСИ – индекс конечного систолического объема; КСО – конечный систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; МЖП – межжелудочковая перегородка; НГ – нормальная геометрия; ОТС – относительная толщина стенок; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ЭГ – эксцентрическая гипертрофия.

Для оценки степени влияния ранее отобранных показателей на конечную точку были разработаны однофакторные модели ЛР с расчетом весовых коэффициентов. В процессе анализа было установлено, что статистически значимый уровень весовых коэффициентов имел место у 14 факторов (таблица 11). Их наибольшие значения ассоциировались с уровнем ХС ЛВП (-3,9; $p=0,0007$), КСО (3,8; $p=0,004$) и КСИ (3,34; $p=0,005$). Меньшими по величине, но сопоставимыми по уровню значимости были показатели ИГФ (-2,59), КДО (2,32), КДИ (2,24), ГПСД ЛЖ (2,17), ХС ЛНП (2,1), ОХС (1,9), КДР (1,71), ИММЛЖ (1,7), ТГ/ХС ЛВП (1,6), ФВ ЛЖ (-1,45), мужской пол (0,9). При этом весовые коэффициенты таких факторов, как ТГ и элевация STaVR были статистически недостоверными. В разработанных однофакторных моделях большинство весовых коэффициентов имели положительное значение, что указывало на увеличение вероятности ОПКА при наличии этих признаков или повышении их уровня. Напротив, отрицательные значения весовых коэффициентов ХС ЛВП и ФВ ЛЖ свидетельствуют о возрастании риска ОПКА при снижении уровня данных показателей.

Таблица 11 – Весовые коэффициенты однофакторных моделей ЛР для оценки вероятности ОПКА

| Показатель | Весовые коэффициенты | P-value |
|----------------|----------------------|---------|
| Мужской пол | 0,9 [0,5; 1,3] | <0,0001 |
| ОХС | 1,9 [0,4; 3,4] | 0,013 |
| ТГ | 3,8 [0,1; 7,8] | 0,056 |
| ХС ЛВП | -3,9 [-6,3; -1,7] | 0,0007 |
| ХС ЛНП | 2,1 [1,0; 3,3] | 0,0003 |
| ТГ/ХС ЛВП | 1,6 [0,4; 2,9] | 0,01 |
| Элевация STaVR | 0,5 [0,1; 0,9] | 0,053 |
| ИГФ ЛЖ | -2,59 [-4,82; -0,37] | 0,02 |
| ИММЛЖ | 1,7 [0,4; 3,2] | 0,015 |
| КДР ЛЖ | 1,71 [0,35; 3,12] | 0,01 |
| КДО ЛЖ | 2,32 [0,68; 4,05] | 0,007 |
| КСО ЛЖ | 3,8 [1,3; 6,5] | 0,004 |
| ФВ ЛЖ | -1,45 [-2,81; -0,16] | 0,03 |
| ГПСД ЛЖ | 2,17 [0,16; 4,31] | 0,04 |
| КДИ | 2,24 [0,66; 3,91] | 0,007 |
| КСИ | 3,34 [1,14; 5,81] | 0,005 |

Сокращения: ГПСД – глобальная продольная систолическая деформация; ИГФ – индекс глобальной функции; ИММ – индекс массы миокарда; КДИ – индекс конечного диастолического объема; КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСИ – индекс конечного систолического объема; КСО – конечный систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ФВ – фракция выброса; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

С помощью однофакторной ЛР среди анализируемых показателей выделяли пороговые значения, отклонение от которых приводило к повышению их предиктивного потенциала (таблица 12). Для реализации этой задачи показатели в непрерывной форме были преобразованы в категориальную. Результаты анализа позволили выделить возрастные диапазоны у мужчин (≥ 55 лет) и у женщин (≥ 65

лет), принадлежность к которым повышала вероятность ОПКА (ОШ=1,7, p=0,01). У мужчин с КСО ЛЖ ≥ 58 мл и у женщин – ≥ 51 мл вероятность обнаружения стенозирующего поражения КА возрастала более чем в 2 раза (p=0,008). Увеличение КДР ЛЖ ≥ 54 мм также повышало вероятность ОПКА вне зависимости от гендерной принадлежности обследуемых (ОШ=2,1, p=0,007). При КДИ ≥ 76 мл/м² риск ОПКА возрастал в 2,5 раза (p=0,007), а при КСИ $\geq 31,2$ мл/м² – в 2,6 раза (p=0,01). Сопоставимые шансы наличия ОПКА ассоциировались с нарушением липидного обмена, проявляющимся снижением уровня ХС ЛВП $\leq 1,1$ ммоль/л (ОШ=2,4, p=0,0002) и увеличением концентрации ХС ЛНП $> 3,5$ ммоль/л (ОШ=2,1, p=0,0004), ОХС $\geq 5,9$ ммоль/л (ОШ=2,0, p=0,001), ТГ $\geq 1,6$ ммоль/л (ОШ=1,75, p=0,006). Аналогичные значения ОШ соотносились с ТГ/ХС ЛВП $\geq 1,5$ усл. ед. (ОШ=1,75, p=0,009). Риск ОПКА повышался при снижении ГПСД ЛЖ ≤ 19 % (ОШ=2,3, p=0,027) и увеличении ИММЛЖ ≥ 115 г/м² у мужчин и ≥ 105 г/м² – у женщин (ОШ=1,7, p=0,009).

Таблица 12 – Диапазон пороговых значений потенциальных предикторов ОПКА на основе однофакторных ЛР-моделей

| Пороговые значения | 1 группа (ОПКА) n=360 | 2 группа (НПКА) n=240 | ОШ, 95% ДИ | P-value |
|---|--------------------------|--------------------------|------------------|---------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Возраст, лет мужчины ≥ 55 женщины ≥ 65 | 245 (68 %) | 134 (56 %) | 1,7 [1,1; 2,5] | 0,01 |
| ОХС $\geq 5,9$ ммоль/л | 155 (43 %) | 70 (29 %) | 2,0 [1,3; 3,0] | 0,001 |
| ТГ $\geq 1,6$ ммоль/л | 166 (46 %) | 77 (32 %) | 1,75 [1,2; 2,6] | 0,006 |
| ХС ЛВП $\leq 1,1$ ммоль/л | 137 (38 %) | 48 (20 %) | 2,4 [1,5; 3,9] | 0,0002 |
| ХС ЛНП $> 3,5$ ммоль/л | 191 (53 %) | 84 (35 %) | 2,1 [1,4; 3,1] | 0,0004 |
| ТГ/ХС ЛВП $\geq 1,5$ усл. ед. | 140 (39 %) | 65 (27 %) | 1,75 [1,15; 2,7] | 0,009 |
| ИММЛЖ, г/м ² мужчины ≥ 115 женщины ≥ 105 | 198 (55 %) | 101 (42 %) | 1,7 [1,1; 2,5] | 0,009 |

Продолжение таблицы 12

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--|------------|------------|----------------|-------|
| КДО ЛЖ, мл Мужчины ≥ 110 Женщины ≥ 104 | 202 (56 %) | 98 (41 %) | 1,8 [1,2; 2,7] | 0,002 |
| КСО ЛЖ, мл Мужчины ≥ 58 Женщины ≥ 51 | 68 (19 %) | 22 (9 %) | 2,3 [1,2; 4,3] | 0,008 |
| КДР ЛЖ ≥ 54 , мм женщины и мужчины | 86 (24 %) | 31 (13 %) | 2,1 [1,2; 3,6] | 0,007 |
| ФВ ЛЖ 42–60 % | 122 (34 %) | 50 (21 %) | 1,8 [1,1; 2,8] | 0,01 |
| ГПСД ЛЖ < 19 % | 42 (70 %) | 120 (50 %) | 2,3 [1,1; 4,9] | 0,027 |
| КДИ ≥ 76 мл/м ² | 58 (16 %) | 17 (7 %) | 2,5 [1,2; 5,2] | 0,007 |
| КСИ $\geq 31,2$ мл/м ² | 54 (15 %) | 14 (6 %) | 2,6 [1,3; 5,6] | 0,01 |
| ИГФ ЛЖ < 27 % | 266 (74 %) | 154 (64 %) | 1,6 [1,0; 2,4] | 0,03 |

Сокращения: ГПСД – глобальная продольная систолическая деформация; ИГФ – индекс глобальной функции; ИММ – индекс массы миокарда; КДИ – индекс конечного диастолического объема; КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСИ – индекс конечного систолического объема; КСО – конечный систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ФВ – фракция выброса; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Разработку прогностических моделей для оценки вероятности ОПКА до выполнения инвазивной КАГ проводили на основе методов МЛР, СГБ и ИНС (таблица 13). При построении моделей применяли алгоритм отбора лучших подмножеств (Best Subset Selection), который позволил выделить комбинацию потенциальных предикторов ОПКА с наилучшим прогностическим потенциалом [176]. Она включала 3 показателя в категориальной форме (ФВ ЛЖ 42–60 %, ГПСД ЛЖ ≤ 19 % и ХС ЛНП $> 3,5$ ммоль/л), которые использовались в качестве базовых предикторов во всех разработанных моделях. Пошаговое включение в их структуру других факторов приводило к увеличению или снижению только отдельных метрик качества. Их максимальный подъем фиксировался в модели МЛР (3) при комбинации 4-х категориальных признаков: ФВ ЛЖ, ГПСД ЛЖ, ХС ЛНП и

возраста >55 лет для мужчин и >65 лет - для женщин. Эта модель имела наилучшее соотношение критериев качества: AUC – 0,81, Ac – 0,74, Se – 0,75 и Sp – 0,74 (рисунок 10). Несколько меньший уровень критериев качества фиксировался в моделях (8) на основе МЛР (AUC – 0,80, Ac – 0,73; Se – 0,74; Sp – 0,72) и СГБ (AUC – 0,80, Ac – 0,72; Se – 0,72; Sp – 0,74), структура которых дополнялась фактором ИГФ ЛЖ. Модели с использованием комбинаций других потенциальных предикторов обладали меньшей прогностической точностью.

Таблица 13 – Оценка точности прогностических моделей для предтестовой верификации ОПКА

| № | Предикторы | МЛР | | | | СГБ | | | | ИНС | | | |
|---|---|-------------|-------------|-------------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | Ac | Se | AUC | Sp | Ac | Se | AUC | Sp | Ac | Se | AUC | Sp |
| 1 | ФВ ЛЖ* + ГПСД ЛЖ* + ХС ЛНП* | 0,70 | 0,71 | 0,78 | 0,69 | 0,71 | 0,69 | 0,80 | 0,75 | 0,62 | 0,62 | 0,74 | 0,62 |
| 2 | ФВ ЛЖ* + ГПСД ЛЖ* + ХС ЛНП* + КСО ЛЖ* | 0,69 | 0,69 | 0,78 | 0,70 | 0,69 | 0,67 | 0,81 | 0,76 | 0,66 | 0,65 | 0,75 | 0,68 |
| 3 | ФВ ЛЖ* + ГПСД ЛЖ* + ХС ЛНП* + возраст* | 0,74 | 0,75 | 0,81 | 0,74 | 0,72 | 0,72 | 0,80 | 0,74 | 0,69 | 0,69 | 0,79 | 0,70 |
| 4 | ФВ ЛЖ* + ГПСД ЛЖ* + ХС ЛНП* + КДР ЛЖ* | 0,68 | 0,71 | 0,77 | 0,67 | 0,68 | 0,65 | 0,81 | 0,79 | 0,70 | 0,72 | 0,79 | 0,69 |
| 5 | ФВ ЛЖ* + ГПСД ЛЖ* + ХС ЛНП* + ТГ* | 0,67 | 0,68 | 0,77 | 0,67 | 0,68 | 0,67 | 0,80 | 0,73 | 0,64 | 0,65 | 0,80 | 0,64 |

Продолжение таблицы 13

| № | Предикторы | МЛР | | | | СГБ | | | | ИНС | | | |
|----|---|------|------|---------|------|------|------|---------|------|------|------|---------|------|
| | | Ac | Se | AU C | Sp | Ac | Se | AU C | Sp | Ac | Se | AU C | Sp |
| 6 | ФВ ЛЖ* + ГПСД ЛЖ* + ХС ЛНП* + ИИР* | 0,68 | 0,69 | 0,78 | 0,67 | 0,68 | 0,66 | 0,81 | 0,77 | 0,64 | 0,61 | 0,79 | 0,74 |
| 7 | ФВ ЛЖ* + ГПСД ЛЖ* + ХС ЛНП* + ИГФ* | 0,70 | 0,71 | 0,77 | 0,68 | 0,65 | 0,62 | 0,78 | 0,77 | 0,64 | 0,66 | 0,73 | 0,62 |
| 8 | ФВ ЛЖ* + ГПСД ЛЖ* + ХС ЛНП* + возраст* + ИГФ* | 0,73 | 0,74 | 0,80 | 0,72 | 0,72 | 0,72 | 0,80 | 0,74 | 0,72 | 0,72 | 0,78 | 0,73 |
| 9 | ФВ ЛЖ* + ГПСД ЛЖ* + ХС ЛНП* + КДР ЛЖ* + ИИР* | 0,67 | 0,69 | 0,76 | 0,65 | 0,68 | 0,66 | 0,81 | 0,77 | 0,65 | 0,65 | 0,77 | 0,68 |
| 10 | ФВ ЛЖ* + ГПСД ЛЖ* + ХС ЛНП* + КДР ЛЖ* + ИГФ* | 0,68 | 0,70 | 0,76 | 0,67 | 0,69 | 0,69 | 0,79 | 0,72 | 0,65 | 0,67 | 0,73 | 0,61 |

Примечания: * – обозначены значения показателей в категориальной форме.

Сокращения: ГПСД – глобальная продольная систолическая деформация; ИГФ – индекс глобальной функции; ИНС – искусственные нейронные сети; КДР – конечный диастолический размер; КСИ – индекс конечного систолического объема; КСО – конечный систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; МЛР – многофакторная логистическая регрессия; ОХС – общий холестерин; СГБ – стохастический градиентный бустинг; ТГ – триглицериды; ФВ – фракция выброса; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; Ac – accuracy (точность), AUC – площадь под ROC кривой, Se – sensitivity (чувствительность), Sp – specificity (специфичность).

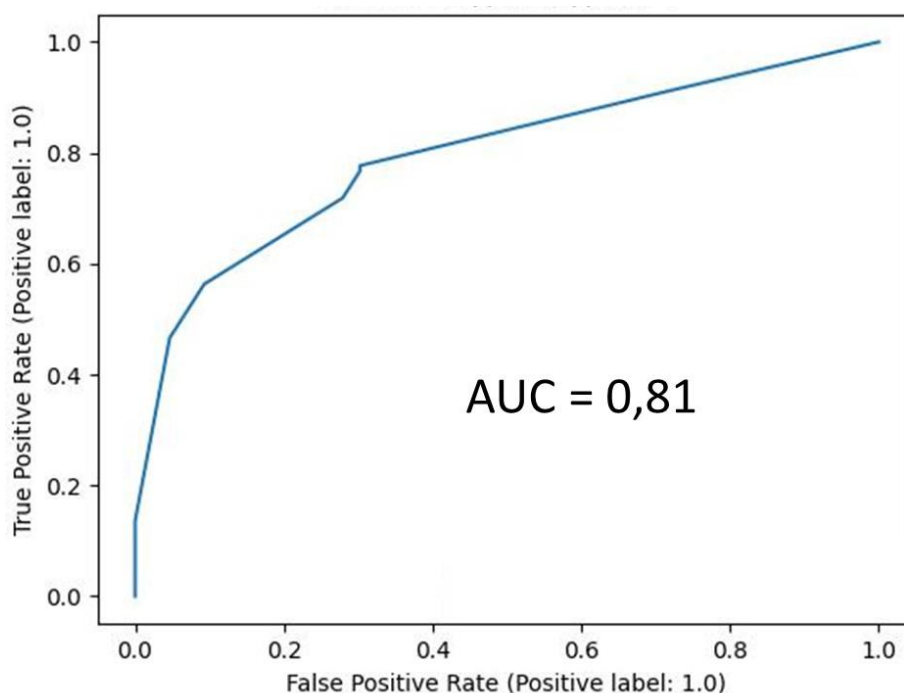


Рисунок 10 – График ROC-кривой прогностической модели (3) на основе МЛР

Степень влияния различных предикторов на результирующую точку исследования определяли путем последовательного исключения отдельных факторов из структуры лучшей модели и ее повторного построения на оставшихся. При этом выраженность снижения критерия AUC указывала на прогностическую ценность удаленного предиктора (рисунок 11). Так, при исключении из структуры модели показателя ХС ЛНП ее точность по метрике AUC снижалась на 30 %. Удаление фактора ФВ ЛЖ ограничивало точность модели на 9 %, а последовательное исключение признаков гендерной принадлежности и ГПСД ЛЖ сокращало уровень AUC на 6 % и 8 % соответственно. Таким образом, наибольший вклад в прогностическую точность предтестовой верификации ОПКА ассоциировался с показателем ХС ЛНП $>3,5$ ммоль/л.

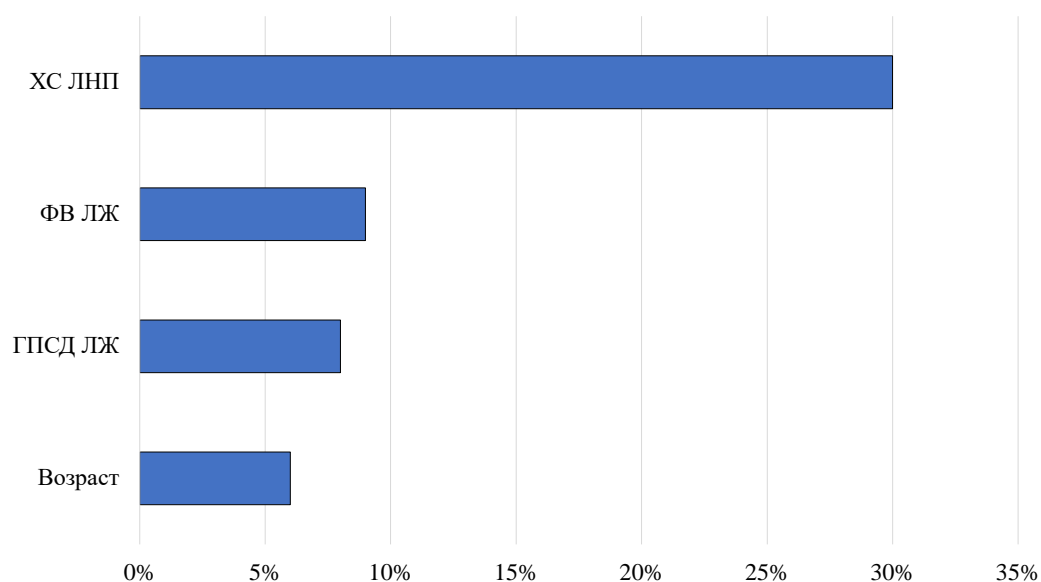


Рисунок 11 – Относительный вклад отдельных предикторов в реализацию конечной точки, (%)

В нашем исследовании у больных с ОПКА по сравнению с пациентами без стенотических поражений КА имело место увеличение объемных и линейных показателей ЛЖ на фоне сохраненной, но достоверно меньшей ФВ. Прогностический потенциал этих факторов существенно возрастал при их отклонении от установленных в ходе исследования пороговых значений. В ряде работ доказана предиктивная ценность объемных и линейных показателей для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, ассоциированных с ИМ или коронарным шунтированием [177]. В месте с тем, в литературе отсутствуют данные о возможности их применения в качестве предикторов ОПКА при ОКСбпСТ. К наиболее чувствительным маркерам дисфункции миокарда ЛЖ помимо ФВ относят ГПСД, измеренную с помощью спекл-трекинг ЭхоКГ. В ряде исследований ГПСД ЛЖ была признана информативным индикатором ОПКА [178]. Согласно рекомендациям ЕОК по диагностике и лечению ОКСбпСТ 2020 года у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ предтестовую верификацию ОПКА предлагается дополнить определением ГПСД ЛЖ [11]. В недавнем исследовании ГПСД ЛЖ <18,8 % демонстрировала высокую точность в прогнозировании ОПКА (AUC – 0,82, Se – 86% и Sp – 73%) [179]. В другой работе значение ГПСД ЛЖ у больных с ОПКА составило 16,5 %, а с НПКА

– 19,7 % (AUC=0,81) [180]. В нашем исследовании показатель ГПСД ЛЖ на всех этапах отбора предикторов обладал статистической и прогностической значимостью и вошел в лучшую прогностную модель ОПКА с пороговым значением <19 % (ОШ=2,3; $p=0,027$; AUC=0,85). Данная модель (3) была разработана на основе МЛР. При этом модели СГБ и ИНС, включающие этот предиктор, обладали меньшей прогностической точностью (AUC 0,80 и 0,79, соответственно). Необходимо отметить, что, несмотря на ключевое значение ЭКГ в диагностике ОКС, ни один из ее показателей, включая индикаторы гипертрофии ЛЖ, не обладал достаточной прогностической ценностью в предсказании ОПКА.

Таким образом, результаты данного этапа исследования показали, что прогностические алгоритмы для верификации ОПКА у больных с ОКСбпST, разработанные на основе факторов КМР, ЭхоКГ, липидных показателей и использования современных методов МО (МЛР, СГБ, СЛ, ИНС и SVM), обладают различной предсказательной ценностью. Модели на основе МЛР демонстрировали наиболее высокие метрики качества по сравнению с другими моделями.

ГЛАВА 4. ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ, ЛИПИДНОГО СПЕКТРА, ИХ СООТНОШЕНИЙ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Одним из решений проблемы совершенствования методов дотестовой диагностики обструктивного коронаросклероза является оценка предиктивного потенциала рутинно доступных в клинической практике клиничко-лабораторных данных. Ранее была показана прогностическая ценность отдельных показателей КАК для оценки сердечно-сосудистого риска в различных популяциях, в том числе среди больных с ОКС [181, 182]. Данный подход базировался на известных представлениях о роли форменных элементов крови в реализации типовых патологических процессов, участвующих в атеросклеротическом ремоделировании КА [157, 183]. Установлена, в частности, взаимосвязь между содержанием в крови WBC, шириной распределения эритроцитов (RDW), средним объемом тромбоцитов (MPV) с неблагоприятными исходами ИБС [182, 184]. Показана прогностическая эффективность соотношения уровня NEUT и концентрации холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) для стратификации риска смертности у больных ОКС на 6-месячном горизонте наблюдения [185]. При хронической ИБС отношение MON/ХС ЛВП являлось независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая острый ИМ и НС [186]. В работе Yang Y.-L., et al. (2020) иммуновоспалительный индекс (systemic immune-inflammation index – SII), рассчитанный как произведение концентрации PLT и соотношения NEUT/LYM, имел преимущество перед традиционными факторами риска для прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС после чрескожных коронарных вмешательств [157]. Вместе с тем, имеются лишь единичные работы, в которых анализируется прогностический потенциал клиничко-лабораторных показателей для оценки ПТВ ОПКА у больных с ОКСбпST до проведения инвазивной КАГ.

4.1 Разработка прогностических моделей обструктивного поражения коронарных артерий по результатам оценки предиктивного потенциала показателей клинического анализа крови, липидного спектра и их соотношений

Межгрупповой анализ 33 факторов, характеризующих клинико-функциональный статус больных, демонстрировал достоверность различий по 17 из них (таблица 14). При этом максимальный уровень статистической значимости фиксировался у показателей гендерной принадлежности (мужской пол), ХС ЛВП, а также соотношений NEUT/ХС ЛВП и ХС ЛВП/ХС ЛНП ($p < 0,0001$). Высокой степенью достоверности отличались показатели WBC и NEUT ($p=0,0002$), ХС ЛНП ($p=0,0003$), соотношение MON/ХС ЛВП ($p=0,0002$). Менее заметные, но статически значимые межгрупповые различия ассоциировались с процентным содержанием в крови LYM ($p=0,01$) и NEUT ($p=0,03$), отношением NEUT/LYM ($p=0,02$) и SP ($p=0,02$). По данным предварительного анализа возраст обследованных, Hb, RBC, PLT, СОЭ, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, MPV, PDW, PCT, MON%, LYM, PLT/LYM не имели линейных взаимосвязей с ОПКА.

Таблица 14 – Показатели клинического анализа крови, липидного спектра и их соотношений у больных с ОКСбпСТ в группах сравнения (Me, 95 % ДИ)

| Показатель | 1 группа (ОПКА), n=360 | 2 группа (НПКА), n=240 | p-value |
|--------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Возраст, лет | 62 [61; 64] | 62 [59; 64] | 0,57 |
| Мужчины, абс (%) | 246 (70 %) | 83 (48 %) | <0,0001 |
| Hb, г/л | 144 [141; 145] | 143 [139; 146] | 0,69 |
| WBC, $\times 10^9/\text{л}$ | 8,0 [7,7; 8,4] | 6,9 [6,6; 7,7] | 0,0002 |
| RBC, $\times 10^{12}/\text{л}$ | 4,58 [4,52; 4,64] | 4,56 [4,49; 4,7] | 0,46 |
| PLT, $\times 10^9/\text{л}$ | 237 [229; 245] | 235 [218; 244] | 0,33 |
| СОЭ, мм/ч | 10 [9; 11] | 9 [7; 10] | 0,13 |

Продолжение таблицы 14

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---------------------------|----------------------|----------------------|---------|
| НСТ, % | 42,0 [41,5; 42,6] | 41,4 [40,6; 43,0] | 0,5 |
| MCV, фл | 90,8 [90,1; 91,8] | 90,8 [89,3; 91,8] | 0,98 |
| MCH, пг | 30,9 [30,6; 31,3] | 30,8 [30,5; 31,4] | 0,67 |
| MCHC, г/л | 343 [340; 344] | 342 [339; 345] | 0,08 |
| RDW, % | 14,4 [14,3; 14,6] | 14,3 [14,1; 14,5] | 0,06 |
| MPV, фл | 8,8 [8,6; 8,9] | 8,8 [8,6; 8,9] | 0,96 |
| PDW, % | 15,7 [15,7; 15,8] | 15,7 [15,6; 15,9] | 0,09 |
| PCT, % | 0,204 [0,196; 0,217] | 0,203 [0,179; 0,214] | 0,2 |
| LYM, % | 24,95 [23,0; 27,3] | 28,35 [27,4; 29,9] | 0,01 |
| MON, % | 8,75 [8,3; 9,5] | 8,9 [8,2; 10,0] | 0,4 |
| NEUT, % | 65,0 [62,1; 68,0] | 61,95 [59,6; 64,8] | 0,03 |
| LYM, x10 ⁹ /л | 2,1 [2,0; 2,2] | 2,0 [1,8; 2,2] | 0,14 |
| MON, x10 ⁹ /л | 0,74 [0,70; 0,84] | 0,60 [0,60; 0,7] | 0,001 |
| NEUT, x10 ⁹ /л | 5,6 [5,3; 6,2] | 4,6 [4,1; 5,2] | 0,0002 |
| ОХС, ммоль/л | 5,6 [5,5; 5,9] | 5,3 [5,1; 5,55] | 0,01 |
| ТГ, ммоль/л | 1,4 [1,35; 1,6] | 1,3 [1,15; 1,4] | 0,005 |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,2 [1,2; 1,25] | 1,35 [1,3; 1,4] | <0,0001 |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 3,6 [3,4; 3,8] | 3,3 [3,0; 3,4] | 0,0003 |
| NEUT/LYM, усл.ед. | 2,55 [2,31; 2,95] | 2,16 [2,07; 2,41] | 0,02 |
| PLT/LYM, усл.ед. | 111,9 [102,7; 120,0] | 105,2 [97,1; 116,1] | 0,66 |
| MON/ХС ЛВП, усл.ед. | 0,625 [0,559; 0,698] | 0,427 [0,364; 0,510] | 0,0002 |
| NEUT/ХС ЛВП, усл.ед. | 4,54 [4,32; 5,04] | 3,15 [2,68; 3,9] | <0,0001 |
| ХС ЛВП/ХС ЛНП, усл.ед. | 0,339 [0,316; 0,363] | 0,435 [0,399; 0,498] | <0,0001 |
| LYM/ХС ЛВП, усл.ед. | 1,7 [1,61; 1,87] | 1,34 [1,2; 1,53] | 0,002 |
| ТГ/ХС ЛВП, усл.ед. | 1,2 [1,1; 1,35] | 0,9 [0,8; 1,1] | 0,0005 |
| SII, усл.ед. | 624 [551; 686] | 496 [433; 572] | 0,02 |

Сокращения: ОХС – общий холестерин, СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ТГ – триглицериды; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; Hb – гемоглобин; HCT – гематокрит; LYM – лимфоциты; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе; MCV – средний объем эритроцита; MON – моноциты; MPV – средний объем тромбоцита, NEUT – нейтрофилы; PCT – тромбокрит; PDW – ширина распределения тромбоцитов; PLT – тромбоциты; RBC – эритроциты; RDW – ширина распределения эритроцитов; SII – иммуно-воспалительный индекс (systemic immune-inflammation index); WBC – лейкоциты.

Были разработаны однофакторные модели ЛР с расчетом весовых коэффициентов, позволяющих оценить степень влияния ранее отобранных показателей на результирующую переменную. В процессе анализа было установлено, что статистически значимый уровень весовых коэффициентов имел место у 17 факторов (таблица 15). Их наибольшие значения ассоциировались с уровнем ХС ЛВП (-3,9; $p=0,0007$), ХС ЛНП (2,1; $p=0,003$) и ОХС (1,9; $p=0,013$). Меньшими по величине, но сопоставимыми по уровню значимости были показатели ТГ/ХС ЛВП (1,6), MON/ХС ЛВП (1,4), ХС ЛВП/ХС ЛНП (1,4), NEUT/ХС ЛВП (1,2), LYM/ХС ЛВП (1,0), HCT (1,2), MON (1,2), NEUT (1,1), LYM (1,02), мужской пол (0,9), SII (0,8) и NEUT/LYM (0,7). При этом весовой коэффициент фактора ТГ был статистически недостоверными. В разработанных однофакторных моделях большинство весовых коэффициентов имели положительное значение, что указывало на увеличение вероятности ОПКА при наличии этих признаков или повышении их уровня. Напротив, отрицательное значение весового коэффициента ХС ЛВП свидетельствует о возрастании риска ОПКА при снижении его уровня.

Таблица 15 – Весовые коэффициенты показателей клинического анализа крови, липидного спектра и их соотношений у больных с ОКСбпСТ

| Показатель | Весовые коэффициенты | p-value |
|-------------------|-----------------------------|----------------|
| Мужской пол | 0,9 [0,5; 1,3] | <0,0001 |
| WBC | 0,8 [0,02; 1,41] | 0,0001 |
| HCT | 1,2 [-0,2; 2,4] | 0,048 |
| LYM% | 1,02 [-0,1; 2,6] | 0,004 |
| MON# | 1,2 [0,8; 2,0] | <0,0001 |
| NEUT# | 1,1 [0,6; 1,8] | 0,0001 |
| ОХС | 1,9 [0,4; 3,4] | 0,013 |
| ТГ | 3,8 [0,1; 7,8] | 0,056 |
| ХС ЛВП | -3,9 [-6,3; -1,7] | 0,0007 |
| ХС ЛНП | 2,1 [1,0; 3,3] | 0,0003 |
| NEUT/LYM | 0,7 [-0,4; 2,1] | 0,01 |
| MON/ХС ЛВП | 1,4 [0,2; 2,5] | 0,0001 |
| NEUT/ХС ЛВП | 1,2 [0,1; 2,2] | 0,0001 |
| ХС ЛВП/ХС ЛНП | 1,4 [0,5; 2,0] | 0,0001 |
| LYM/ХС ЛВП | 1,0 [0,4; 1,9] | 0,0007 |
| ТГ/ХС ЛВП | 1,6 [0,4; 2,9] | 0,01 |
| SII | 0,8 [0,3; 1,1] | 0,006 |

Сокращения: ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; HCT – гематокрит; LYM – лимфоциты; MON – моноциты; NEUT – нейтрофилы; SII – иммуно-воспалительный индекс (systemic immune-inflammation index); WBC – лейкоциты.

С помощью однофакторной ЛР среди ранее отобранных 17 показателей выделяли их пороговые значения, отклонение от которых приводило к повышению их предиктивного потенциала (таблица 16). Результаты анализа позволили выделить возрастные диапазоны у мужчин (>55 лет) и у женщин (>65 лет), принадлежность к которым повышала вероятность ОПКА (ОШ=1,7, p=0,01).

Прогностически значимые критериальные границы были установлены также для отдельных показателей КАК. Так, у больных с WBC >10 x10⁹/л вероятность обнаружения стенозирующего поражения КА возрастала более чем в 2 раза (ОШ 2,2, p=0,004), а содержание MON >0,63 x10⁹/л повышало риск ОПКА в 3,2 раза (p <0,0001). При увеличении уровня NEUT >6,3 x10⁹/л вероятность ОПКА возрастала в 2,3 раза (p=0,009), а при снижении LYM <19% – в 2,8 раза (p=0,009). Сопоставимый риск ОПКА ассоциировался с нарушениями липидного обмена, проявляющимися снижением уровня ХС ЛВП ≤1,1 ммоль/л (ОШ=2,4, p=0,0002), увеличением концентрации ХС ЛНП >3,5 ммоль/л (ОШ=2,1, p=0,0004), ОХС ≥5,9 ммоль/л (ОШ=2,0, p=0,001), ТГ ≥1,6 ммоль/л (ОШ=1,75, p=0,006). Аналогичные значения ОШ были связаны с соотношениями ТГ/ХС ЛВП ≥1,5 усл. ед. (ОШ=1,75, p=0,009), ХС ЛВП/ХС ЛНП <0,3 усл. ед. (ОШ=2,5, p <0,0001). Риск ОПКА существенно возрастал при увеличении MON/ХС ЛВП >0,8 усл. ед. (ОШ=3,6, p=0,001), NEUT/ХС ЛВП >5,7 усл. ед. (ОШ=3,7, p=0,0007), LYM/ХС ЛВП >1,7 усл. ед. (ОШ=2,4, p=0,002) и SII ≥1000 усл. ед. (ОШ=2,8, p=0,02).

Таблица 16 – Диапазон пороговых значений потенциальных предикторов ОПКА на основе однофакторных моделей ЛР

| Пороговые значения | 1 группа (ОПКА) n=360 | 2 группа (НПКА) n=240 | ОШ, 95% ДИ | P-value |
|--|-----------------------------|-----------------------------|----------------|---------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Возраст, лет мужчины >55 женщины >65 | 245 (68 %) | 134 (56 %) | 1,7 [1,1; 2,5] | 0,01 |
| НСТ >49 % | 43 (12 %) | 5 (2 %) | 3,6 [0,8; 16] | 0,048 |
| WBC >10 x10 ⁹ /л | 83 (23 %) | 29 (12 %) | 2,2 [1,3; 3,7] | 0,004 |
| LYM <19 % | 101 (28 %) | 29 (12 %) | 2,8 [1,3; 5,6] | 0,009 |
| MON >0,63 x10 ⁹ /л | 241 (67 %) | 94 (39 %) | 3,2 [1,8; 5,5] | <0,0001 |
| NEUT >6,3 x10 ⁹ /л | 144 (40 %) | 53 (22 %) | 2,3 [1,2; 4,2] | 0,009 |
| ОХС ≥5,9 ммоль/л | 155 (43 %) | 70 (29 %) | 2,0 [1,3; 3,0] | 0,001 |

Продолжение таблицы 16

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----------------------------------|------------|-----------|------------------|------------|
| ТГ $\geq 1,6$ ммоль/л | 166 (46 %) | 77 (32 %) | 1,75 [1,2; 2,6] | 0,006 |
| ХС ЛВП $\leq 1,1$ ммоль/л | 137 (38 %) | 48 (20 %) | 2,4 [1,5; 3,9] | 0,0002 |
| ХС ЛНП $> 3,5$ ммоль/л | 191 (53 %) | 84 (35 %) | 2,1 [1,4; 3,1] | 0,0004 |
| NEUT/LYM > 3 усл.ед. | 144 (40 %) | 60 (25 %) | 2,0 [1,1; 3,6] | 0,025 |
| MON/ХС ЛВП $> 0,8$ усл.ед. | 104 (29 %) | 24 (10 %) | 3,6 [1,6; 8,0] | 0,001 |
| NEUT/ХС ЛВП $> 5,7$ усл.ед. | 115 (32 %) | 26 (11 %) | 3,7 [1,7; 8,0] | 0,0007 |
| ХС ЛВП/ХС ЛНП $< 0,3$ усл.ед. | 173 (48 %) | 65 (27 %) | 2,5 [1,7; 3,8] | $< 0,0001$ |
| LYM/ХС ЛВП $> 1,7$ усл.ед. | 176 (49 %) | 70 (29 %) | 2,4 [1,4; 4,3] | 0,002 |
| ТГ/ХС ЛВП $\geq 1,5$ усл. ед. | 140 (39 %) | 65 (27 %) | 1,75 [1,15; 2,7] | 0,009 |
| SII > 1000 усл. ед. | 76 (21 %) | 22 (9 %) | 2,8 [1,2; 6,7] | 0,02 |

Сокращения: ДИ – доверительный интервал; НПКА – необструктивное поражение коронарных артерий; ОПКА – обструктивное поражение коронарных артерий; ОХС – общий холестерин; ОШ – отношение шансов; ТГ – триглицериды; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; AUC - площадь под ROC кривой; НСТ – гематокрит; LYM – лимфоциты; MON – моноциты; NEUT – нейтрофилы; SII – иммуно-воспалительный индекс (systemic immune-inflammation index); WBC – лейкоциты.

На основе метода МЛР были разработаны прогностические модели для оценки вероятности ОПКА до выполнения инвазивной КАГ (таблица 17). При построении моделей применяли алгоритм отбора лучших подмножеств (Best Subset Selection), который позволил определить комбинацию потенциальных предикторов ОПКА с наилучшим предсказательным потенциалом. Она включала 3 показателя в категориальной форме (возраст > 55 лет для мужчин и > 65 лет - для женщин, ХС ЛВП/ХС ЛНП $< 0,3$ усл. ед. и SII ≥ 1000 усл. ед.), которые использовались в качестве базовых предикторов во всех разработанных моделях. Пошаговое включение в их структуру других факторов приводило к увеличению или снижению только отдельных метрик качества. Их максимальный подъем фиксировался в модели (9)

при комбинации 8 категориальных признаков, где помимо базовых предикторов использовались показатели LYM <19 %, НСТ >49 %, MON/ХС ЛВП >0,8 усл. ед., NEUT/ХС ЛВП >5,7 усл. ед. и NEUT/LYM >3 усл. ед. Эта модель имела наилучшее соотношение критериев качества: AUC – 0,80, Ac – 0,76, Se – 0,78 и Sp – 0,79 (рисунок 12). Прогностические алгоритмы, включающие комбинации других предикторов, обладали меньшей прогностической ценностью.

Таблица 17 – Оценка точности прогностических моделей ОПКА

| № | Предикторы | МЛР | | | |
|---|---|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | | Ac | Se | AUC | Sp |
| 1 | Возраст* + ХС ЛВП/ХС ЛНП* + СИ* | 0,65 | 0,58 | 0,70 | 0,66 |
| 2 | Возраст* + ХС ЛВП/ХС ЛНП* + СИ* + WBC* | 0,66 | 0,59 | 0,72 | 0,68 |
| 3 | Возраст* + ХС ЛВП/ХС ЛНП* + СИ* + ТГ/ХС ЛВП* | 0,68 | 0,62 | 0,75 | 0,65 |
| 4 | Возраст* + ХС ЛВП/ХС ЛНП* + СИ* + NEUT/LYM* | 0,67 | 0,69 | 0,76 | 0,66 |
| 5 | Возраст* + ХС ЛВП/ХС ЛНП* + СИ* + NEUT/LYM* + ХС ЛВП | 0,71 | 0,72 | 0,75 | 0,74 |
| 6 | Возраст* + ХС ЛВП/ХС ЛНП* + СИ* + NEUT/LYM* + НСТ* | 0,72 | 0,71 | 0,75 | 0,79 |
| 7 | Возраст* + ХС ЛВП/ХС ЛНП* + СИ* + NEUT/LYM* + НСТ* + LYM* + NEUT* | 0,73 | 0,72 | 0,78 | 0,80 |
| 8 | Возраст* + ХС ЛВП/ХС ЛНП* + СИ* + NEUT/LYM* + НСТ* + LYM* + MON/ХС ЛВП* | 0,74 | 0,75 | 0,78 | 0,75 |
| 9 | Возраст* + ХС ЛВП/ХС ЛНП* + СИ* + NEUT/LYM* + НСТ* + LYM* + MON/ХС ЛВП* + NEUT/ХС ЛВП* | 0,76 | 0,78 | 0,80 | 0,79 |

Примечания: * – обозначены значения показателей в категориальной форме.

Сокращения: МЛР – многофакторная логистическая регрессия; ТГ – триглицериды; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; Ac – accuracy (точность); AUC - площадь под ROC кривой; НСТ – гематокрит; LYM – лимфоциты; MON – моноциты; NEUT – нейтрофилы; Se – sensitivity (чувствительность); СИ – иммуно-воспалительный индекс (systemic immune-inflammation index); Sp – specificity (специфичность); WBC – лейкоциты.

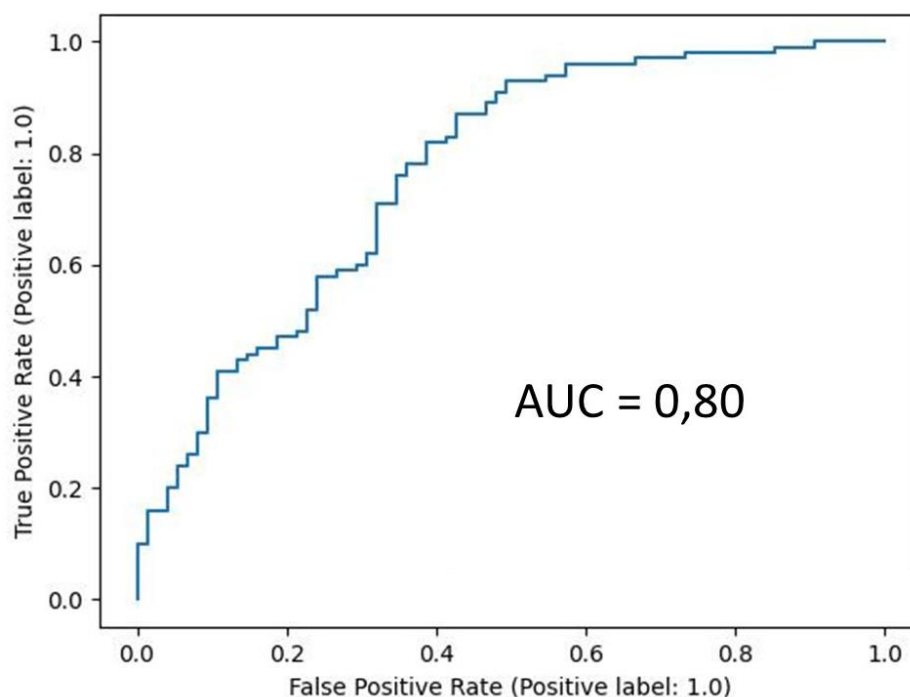


Рисунок 12 – График ROC-кривой прогностической модели (9) на основе МЛР

Относительный вклад различных предикторов в конечную точку исследования определялся путем последовательного исключения отдельных факторов из структуры лучшей модели и повторного построения с оставшимися. Выраженность снижения AUC указывала на прогностическую ценность удаленного предиктора (рисунок 13). Так, при исключении из структуры модели показателя ХС ЛВП/ХС ЛНП ее точность по метрике AUC снижалась на 38 %. Удаление фактора возраста ограничивало точность модели на 31 %, MON/ХС ЛВП – на 14 %, NEUT/ХС ЛВП – на 11 %, LYM – на 8 %, а последовательное исключение признаков SII, NEUT/LYM и НСТ сокращало уровень AUC на 7 %, 6 % и 2 %, соответственно. Таким образом, наибольший вклад в прогностическую точность верификации ОПКА ассоциировался с показателем ХС ЛВП/ХС ЛНП $<0,3$ усл. ед.

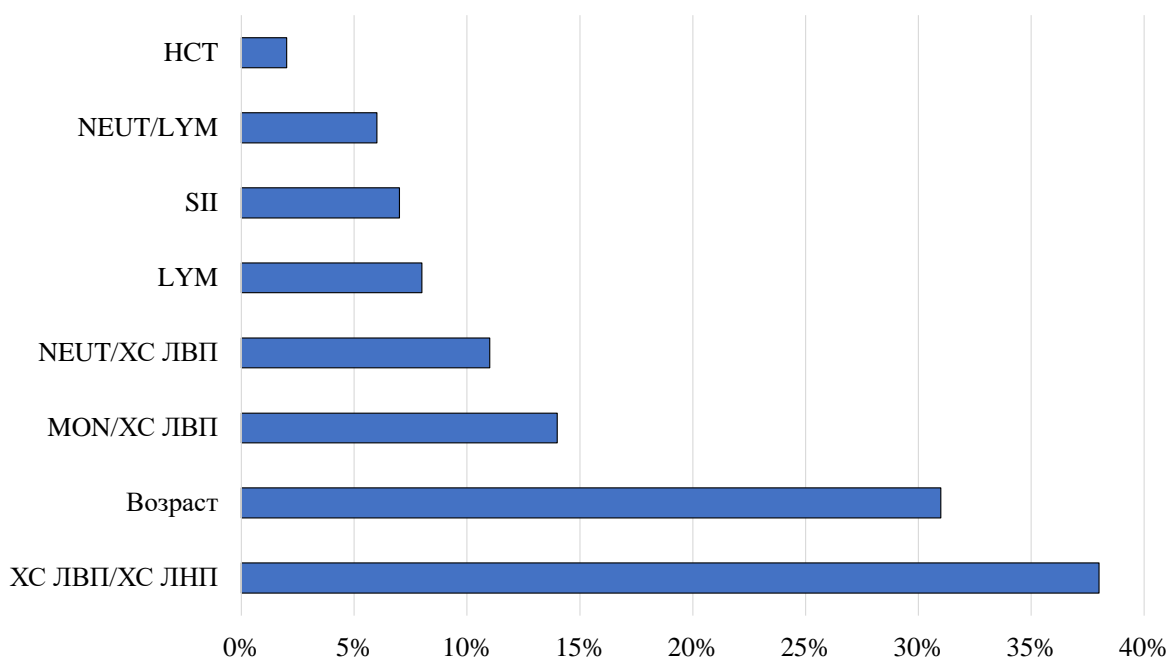


Рисунок 13 – Относительный вклад отдельных предикторов в реализацию конечной точки, (%)

Клинико-лабораторные показатели, включая липидный спектр, являются одними из наиболее доступных индикаторов функционально-метаболического статуса пациентов с ИБС, которые могут быть получены в условиях общеклинической диагностической лаборатории. Оценка их предиктивной ценности все чаще используется для прогностических исследований в медицине, в том числе в кардиологии. В настоящей работе на основе комплексного анализа данных КАК, липидного спектра и их индексированных значений осуществлен отбор потенциальных предикторов для прогнозирования ОПКА у больных с ОКСбпСТ до проведения инвазивной КАГ. Анализ показал, что среди клинико-гематологических показателей наибольшей прогностической точностью обладали 3 изолированных фактора (MON, LYM, НСТ) и соотношение NEUT/LYM. Комбинированные индексы с аналогичным предиктивным потенциалом были представлены соотношением липидных показателей (ХС ЛВП/ХС ЛНП) и их сочетанием с индикаторами КАК (NEUT/ХС ЛВП, MON/ХС ЛВП, LYM/ХС ЛВП).

Таким образом, было показано, что прогностические алгоритмы для верификации ОПКА у больных с ОКСбпСТ, разработанные на основе факторов

КМР, ЭхоКГ, липидных показателей и использования современных методов МО (МЛР, СГБ, СЛ, ИНС и SVM), обладают различной предсказательной ценностью. Модели на основе МЛР демонстрировали наиболее высокие метрики качества по сравнению с другими моделями.

4.2 Разработка интегрированной модели для предтестовой верификации обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема ST и оценка ее прогностической точности

В ходе исследования нами была проведена последовательная оценка предиктивного потенциала различных клинико-функциональных и лабораторных показателей больных с ОКСбпST, которая позволила идентифицировать комплекс потенциальных предикторов ОПКА, относящихся к факторам КМР, данным ЭхоКГ, показателям КАК и их соотношениям с индикаторами липидного спектра. На заключительном этапе исследования нами осуществлена разработка интегрированной прогностической модели с использованием ранее отобранных предикторов. Ее разработку выполняли на основе МЛР, которая демонстрировала более высокие метрики качества по сравнению с другими методами МО. Для создания прогнозных моделей были протестированы как непрерывные, так и категориальные формы ранее отобранных предикторов. Те формы, которые обладали лучшей прогностической ценностью, вошли в окончательный вариант моделей. При помощи алгоритма Best Subset Selection была выделена комбинация потенциальных предикторов ОПКА с наилучшим прогностическим потенциалом. Она включала 5 показателей в категориальной форме (возраст >55 лет для мужчин и >65 лет - для женщин, ТГ $\geq 1,6$ ммоль/л, ХС ЛВП/ХС ЛНП $<0,3$ усл. ед., ГПСД ЛЖ $<19\%$ и LYM $<19\%$), которые использовались в качестве базовых предикторов во всех разработанных моделях. Пошаговое включение в их структуру других факторов приводило к увеличению или снижению только отдельных метрик качества. Их максимальный подъем фиксировался в модели (5) при комбинации 10

категориальных признаков, где помимо базовых предикторов использовались показатели $OT/OB \geq 0,9$ усл. ед., $OT/рост \geq 0,69$ усл. ед., ФВ ЛЖ 42–60 %, НСТ >49 %, $SI > 1000$ усл. ед. Эта модель имела наилучшее соотношение критериев качества: $AUC = 0,85$, $Ac = 0,79$, $Se = 0,79$ и $Sp = 0,83$ (рисунок 14). Прогностические алгоритмы с комбинацией других предикторов, обладали меньшей прогностической ценностью (таблица 18).

Таблица 18 – Оценка точности интегрированных прогностических моделей ОПКА на основе комплексных характеристик больных

| № | Предикторы | МЛР | | | |
|---|--|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | | Ac | Se | AUC | Sp |
| 1 | Возраст* + ТГ* + ХС ЛВП/ХС ЛНП* + ГПСД ЛЖ* + LYM* | 0,73 | 0,73 | 0,80 | 0,74 |
| 2 | Возраст* + ТГ* + ХС ЛВП/ХС ЛНП* + ГПСД ЛЖ* + LYM* + OT/OB* | 0,73 | 0,74 | 0,79 | 0,72 |
| 3 | Возраст* + ТГ* + ХС ЛВП/ХС ЛНП* + ГПСД ЛЖ* + LYM* + OT/OB* + OT/рост* + ОХС* | 0,74 | 0,75 | 0,81 | 0,74 |
| 4 | Возраст* + ТГ* + ХС ЛВП/ХС ЛНП* + ГПСД ЛЖ* + LYM* + OT/OB* + OT/рост* + ФВ ЛЖ* | 0,73 | 0,74 | 0,82 | 0,73 |
| 5 | Возраст* + ТГ* + ХС ЛВП/ХС ЛНП* + ГПСД ЛЖ* + LYM* + OT/OB* + OT/рост* + ФВ ЛЖ* + НСТ* + SI* | 0,79 | 0,79 | 0,85 | 0,83 |

Примечания: * – обозначены значения показателей в категориальной форме.

Сокращения: ГПСД – глобальная продольная систолическая деформация; ЛЖ – левый желудочек; МЛР – многофакторная логистическая регрессия; ОБ – окружность бедер; OT – окружность талии; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ФВ – фракция выброса; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; Ac – accuracy (точность); AUC – площадь под ROC кривой; LYM – лимфоциты; Se – sensitivity (чувствительность); SI – иммуно-воспалительный индекс (systemic immune-inflammation index); Sp – specificity (специфичность).

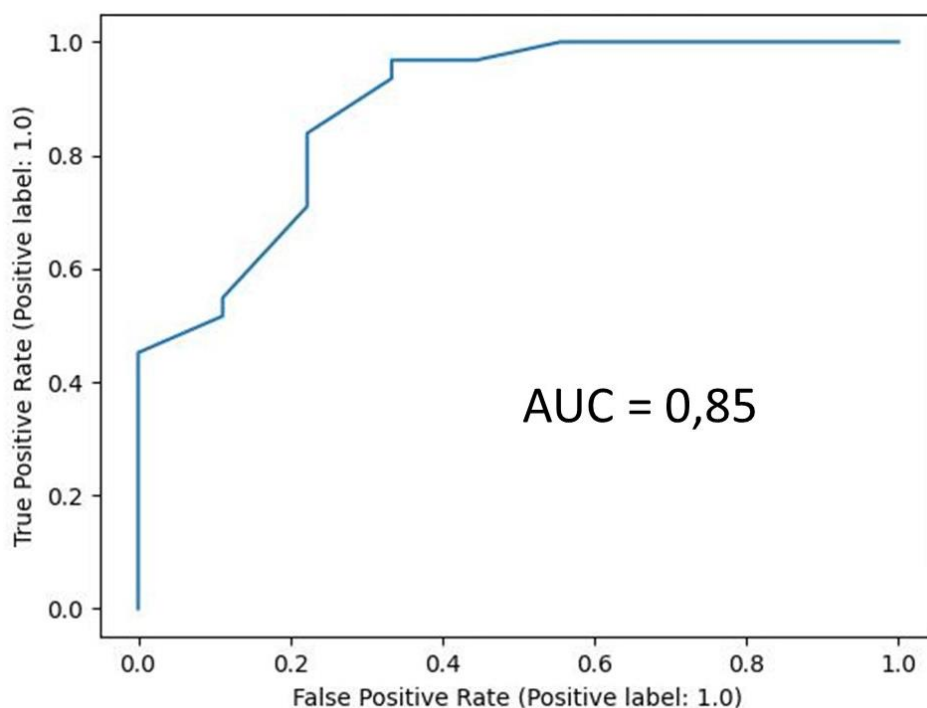


Рисунок 14 – График ROC-кривой интегрированной модели (5) на основе МЛР

Относительный вклад различных предикторов в реализацию конечной точки исследования определяли путем последовательного исключения отдельных факторов из структуры лучшей модели и ее повторного построения на оставшихся. При этом выраженность снижения критерия AUC указывала на прогностическую ценность удаленного предиктора (рисунок 15). Удаление из структуры модели показателя ХС ЛВП/ХС ЛНП ограничивало точность модели по метрике AUC на 33 %. При удалении фактора возраста точность модели снижалась на 30 %, ТГ – на 20 %, ОТ/ОБ – на 19 %, ОТ/рост – на 12 %, а последовательное исключение признаков ГПСД ЛЖ, LYM, НСТ, SII и ФВ ЛЖ сокращало уровень AUC на 9 %, 7 %, 6 %, 4 % и 3 %, соответственно. Наибольший вклад в прогностическую точность ОПКА ассоциировался с показателем ХС ЛВП/ХС ЛНП <0,3 усл. ед.

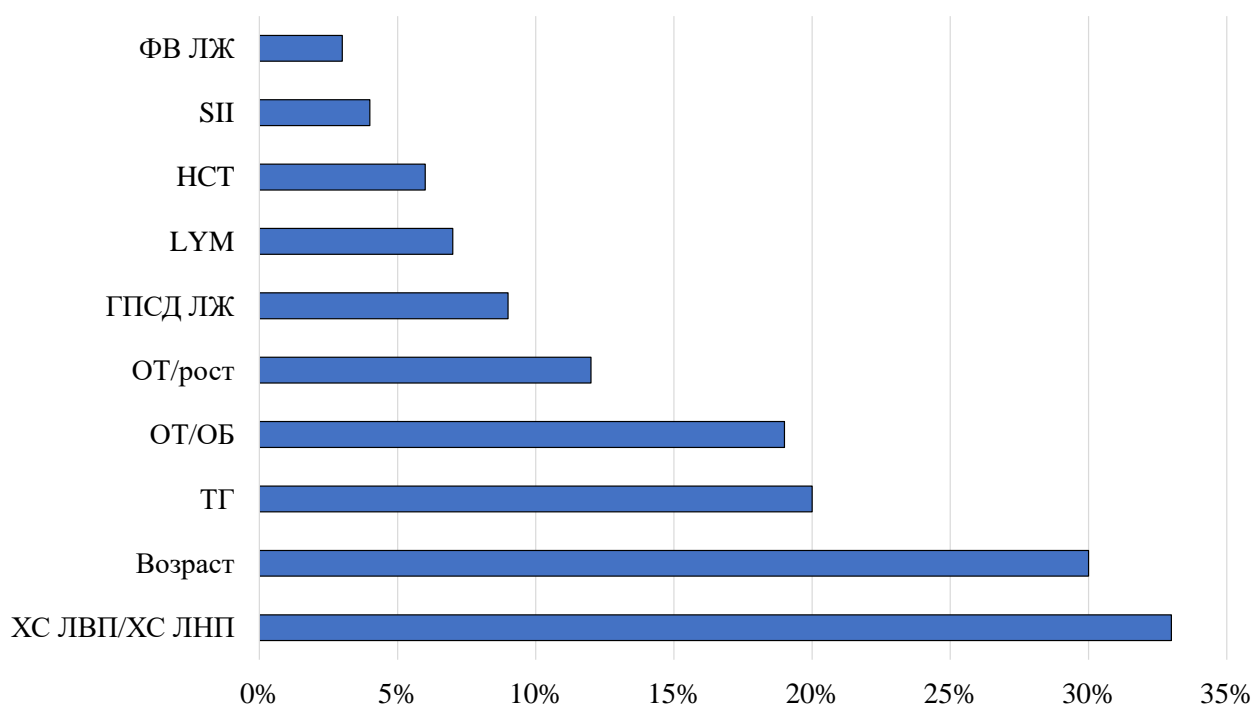


Рисунок 15 – Относительный вклад отдельных предикторов интегрированной модели ОПКА в реализацию конечной точки, (%)

Таким образом, разработка интегрированной модели, включающей предикторы антропометрического статуса, липидного спектра, КАК, их соотношений и ЭхоКГ демонстрировала наилучшие соотношения метрик качества по сравнению с другими моделями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИБС является ведущей причиной заболеваемости и смертности населения в большинстве стран мира. ОКС относится к наиболее распространенным и опасным клиническим вариантам ИБС. Он может быть следствием как обострения хронической ИБС, так и первым признаком поражения коронарного русла [2]. ОКСбпСТ в отличие от ОКСпСТ встречается значительно чаще (72% vs 28%), а его развитие ассоциируется с более широким спектром патофизиологических механизмов [2, 3]. К последним помимо неполной окклюзии эпикардальных КА относятся их спазм, спонтанная диссекция, миокардиальные мостики, синдром такоубо, микрососудистый спазм [9, 11]. Результаты инвазивной КАГ указывают на то, что среди больных с ОКСбпСТ случаи НПКА или интактных КА имеют место у 13–58 % больных [5, 6, 187]. Эти данные послужили основанием для совершенствования технологий предтестовой диагностики ОПКА, внедрение которых в клиническую практику позволяет ограничить случаи необоснованного применения КАГ, сократить неоправданные риски инвазивной процедуры и нерациональные расходы здравоохранения [19]. Одним из решений этой задачи является оценка предиктивного потенциала доступных в повседневной клинической практике клинико-функциональных данных.

В последние годы в структуре госпитализаций в отделения неотложной кардиологии отмечается увеличение доли больных с ОКСбпСТ, большинство (63,6 %) из которых приходится на НС. На госпитальном этапе трансформация НС в ИМ фиксируется у 8% пациентов, в течение года — у 14%, а на горизонте наблюдения в 6 лет у больных с низким и средним риском по шкале GRACE ИМ развивался в 15–18,6% случаев [188]. В нашем исследовании у всех больных с ОКСбпСТ диагноз ИМ был исключен по результатам определения вч-сТнI при поступлении в стационар и в динамике госпитального наблюдения, что указывало на клиническую картину НС. По данным инвазивной КАГ у 60 % обследованных имели место ОПКА, а у 40 % – НПКА. Различия в анатомическом статусе КА у обследованного нами контингента подтверждают известные представления о многофакторности

патофизиологических механизмов ИБС и свидетельствуют о необходимости совершенствования диагностических технологий, позволяющих верифицировать патогенетические варианты ОКСбпСТ у конкретных пациентов. К ним относят инвазивные тесты для оценки резерва коронарного кровотока, микроциркуляторного сопротивления, вазоспастической активности КА и др. [4, 8, 9, 20]. Вместе с тем, в настоящее время отсутствуют общепринятые алгоритмы неинвазивного разграничения ОПКА и НПКА, что снижает эффективность предтестовой диагностики клинических фенотипов ИБС, в том числе ОКСбпСТ [4]. Высокая распространенность НПКА среди лиц с подозрением на ИБС интенсифицирует разработку прогностических моделей, позволяющих оценить функционально-анатомический статус коронарного русла до проведения инвазивной КАГ. Предполагается, что применение этих технологий позволит сократить неоправданные риски инвазивной КАГ и нерациональные расходы здравоохранения. В представленной работе предпринята попытка прогнозирования выраженности атеросклеротического ремоделирования КА у больных с ОКСбпСТ до проведения инвазивной КАГ. Для реализации этой задачи был проведен многоступенчатый анализ предиктивного потенциала клинико-функциональных показателей у больных с ОПКА и НПКА среди факторов КМР, показателей липидного спектра, КАК и данных ЭхоКГ. Разработанные на их основе предсказательные модели ОПКА соответствовали высокой точности прогноза.

Для разработки прогностических моделей ОПКА были использованы современные алгоритмы МО, включающие элементы объяснимого ИИ, позволяющие дать клиническую интерпретацию результатов моделирования. К последним относился этап выделения пороговых значений анализируемых факторов, отклонение от которых увеличивает их предиктивную ценность для определения вероятности ОПКА.

Были выделены потенциальные предикторы ОПКА, в число которых входили антропометрические индексы, характеризующие метаболический статус больных. Полученные результаты указывали на то, что потенциал ОТ/ОБ преобладал над аналогичным ресурсом других антропометрических индексов.

Одним из ведущих патогенетических факторов атеросклеротического ремоделирования КА является инсулинорезистентность, к суррогатным маркерам которой относят МИ, выраженный соотношением ТГ/ХС ЛВП $>1,32$ усл. ед. [158]. В нашем исследовании ТГ/ХС ЛВП $>1,5$ усл. ед. демонстрировал значимый предиктивный потенциал в отношении ОПКА. Дисбаланс индикаторов липидного обмена с повышенным уровнем ХС ЛНП и снижением концентрации ХС ЛВП имеет доказанные причинно-следственные связи с атеросклеротическим ремоделированием коронарного русла. В недавно опубликованной работе индикаторы атерогенной дислипидемии демонстрировали высокий предиктивный потенциал в алгоритмах предтестовой верификации ОПКА [172]. В нашей работе индикаторы атерогенной дислипидемии на этапах отбора, включая соотношение ХС ЛВП/ХС ЛНП, демонстрировали высокий предиктивный потенциал и в дальнейшем использовались при построении прогностических алгоритмов. Доминирующее влияние этого признака на прогноз ОПКА подтверждалось результатами анализа предиктивной ценности отдельных факторов и их сопряженностью с конечной точкой исследования.

При сопоставлении ЭКГ-показателей в группах сравнения было установлено, что большинство из них не имеют статистически значимых различий. Исключение составил признак элевации сегмента STaVR, который встречался чаще у больных с ОПКА, чем с НПКА (43 % vs 31%; ОШ=1,7, $p=0,014$). Однако, дальнейший анализ не подтвердил прогностическую значимость этого фактора. Таким образом, несмотря на ключевое значение ЭКГ в диагностике ОКС, в нашей работе ни один из ее показателей, включая индикаторы гипертрофии ЛЖ, не обладал достаточной прогностической ценностью для предтестовой верификации ОПКА.

Известно, что морфофункциональный статус миокарда у больных ИБС часто ассоциируется с изменением объемных и линейных показателей ЛЖ. Перенесенный ИМ, преходящая или хроническая ишемия миокарда приводят к его ремоделированию, появлению зон гипокинезии даже при сохраненной ФВ ЛЖ. В нашем исследовании частота выявления лиц с нормальной геометрией сердца и

различными типами его ремоделирования при ОПКА и НПКА не имела существенных различий. При этом ИММЛЖ в непрерывной и категориальной (>115 г/м² – у мужчин и >105 г/м² – у женщин) формах повышал вероятность ОПКА в 1,7 раза ($p=0,009$). Клиническое значение гипертрофии миокарда ЛЖ у больных с ОКСбпСТ ассоциируется с ограничением резерва коронарного кровотока на фоне сокращения количества микрососудов на единицу ткани миокарда и увеличением интракардиального сосудистого сопротивления, что ухудшает прогноз заболевания. Кроме того, у больных с ОПКА по сравнению с пациентами с НПКА объемные и линейные показатели ЛЖ на фоне сохраненной, но достоверно меньшей ФВ были выше. В ряде работ доказана предиктивная ценность объемных и линейных показателей для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, связанных с ИМ или коронарным шунтированием [177]. Вместе с тем, в литературе отсутствуют данные об их применении в качестве предикторов обструктивного коронаросклероза при ОКСбпСТ. В нашем исследовании предиктивным потенциалом обладали показатели КСО ЛЖ и КДР ЛЖ. Прогностическая точность по метрике AUC варьировала от 0,77 до 0,78.

ИГФ ЛЖ является интегральным показателем ремоделирования ЛЖ и независимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений ИБС [165]. Показано, в частности, что ИГФ ЛЖ $<22,6$ % ассоциировался с неблагоприятными исходами ОКС. В нашем исследовании ИГФ ЛЖ <27 % являлся предиктором ОПКА и входил в структуру моделей 7, 8, 10 на основе СГБ (AUC 0,78, 0,80, 0,79, соответственно) (таблица 14).

К наиболее чувствительным маркерам дисфункции миокарда ЛЖ относят ГПСД. В ряде исследований данный показатель был признан информативным индикатором ОПКА [178-180]. В рекомендациях ЕОК по диагностике и лечению ОКСбпСТ (2020) у пациентов с подозрением на ИБС с сохраненной ФВ ЛЖ определение предтестовой вероятности ОПКА предлагается дополнить оценкой ГПСД ЛЖ [11]. В работе [179] ГПСД ЛЖ $<18,8$ % демонстрировала высокий прогностический потенциал в отношении ОПКА (AUC – 0,82). В другом

исследовании значение ГПСД ЛЖ у больных с ОПКА составило 16,5 %, а с НПКА – 19,7 % (AUC=0,81) [180]. В нашем исследовании показатель ГПСД ЛЖ <19 % обладал статистической и прогностической значимостью и вошел в лучшую прогнозную модель ОПКА (AUC=0,85).

Показатели КАК и липидного спектра относятся к наиболее доступным индикаторам функционального и метаболического статуса больных ИБС, которые могут быть получены в условиях типовой клинико-диагностической лаборатории. Оценка их прогностической ценности все чаще используется в прогностических исследованиях в клинической медицине, включая кардиологию. В данном исследовании у больных с ОКСбпСТ был проведен комплексный анализ показателей КАК и их соотношений с индикаторами липидного спектра для отбора потенциальных предикторов ОПКА. В результате анализа было установлено, что среди показателей КАК наибольшей предиктивной ценностью обладали 3 фактора в изолированной форме (MON, LYM, НСТ) и соотношение NEUT/LYM. Комбинированные индексы с аналогичным предиктивным потенциалом были представлены соотношением липидных показателей (ХС ЛВП/ХС ЛНП) и их сочетанием с индикаторами КАК (NEUT/ХС ЛВП, MON/ХС ЛВП, LYM/ХС ЛВП).

Известно, что развитие ИБС обусловлено атеросклеротическим ремоделированием КА, патофизиологическими детерминантами которого являются атерогенные нарушения липидного обмена, хроническое системное воспаление, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, деградация внеклеточного матрикса, избыточный протеолиз и др. [157, 182, 185]. Повышение уровня WBC и дисбаланс в соотношении NEUT и LYM являются ключевыми индикаторами интенсивности воспалительного ответа при различных патологических состояниях, в том числе ОКС [157, 189]. Соотношение NEUT/LYM относится к наиболее известным индикаторам эндогенной интоксикации различного генеза и прогностическим маркером неблагоприятных событий при сердечно-сосудистых заболеваниях [189]. В недавно опубликованной работе показатели NEUT >4,3 x10⁹/л (ОШ 13,44, p =0,037) и NEUT/LYM >3,5 усл. ед. (ОШ 2,21, p <0,001) были определены как предикторы смертности у больных ИБС после

коронарного шунтирования [190]. В другом исследовании снижение уровня LYM до критериального значения $<1,06 \times 10^9/\text{л}$ являлось предиктором летального исхода от любых причин у больных, находящихся в отделении интенсивной терапии ($p < 0,001$) [191]. Одна из гипотез, объясняющих повышение индекса NEUT/LYM у больных с патологией кровообращения, связана с транслокацией LYM из периферической крови в миокард с последующей инфильтрацией очагов некроза и воспаления, что было доказано на когортах больных с обширным ИМ и острой сердечной недостаточностью [182]. Прогностическое значение дисбаланса NEUT и LYM было установлено в отношении постперфузионных осложнений, в том числе для оценки риска острых повреждений легких у больных ИБС в послеоперационном периоде коронарного шунтирования с искусственным кровообращением [192]. В нашей работе уровни LYM $<19\%$ и NEUT/LYM >3 усл. ед. являлись предикторами ОПКА.

В последние годы опубликованы работы, в которых представлены данные о взаимосвязи функциональной активности PLT с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами у больных ОКС [193]. При этом тромбоцитарно-лимфоцитарные взаимодействия относят к патофизиологическим детерминантам тромбообразования, воспаления и атерогенеза [189]. Увеличение PLT/LYM >150 усл. ед. ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у больных с патологией кровообращения [182]. Показано, в частности, прогностическое значение этого индекса при оценке риска смертности после перенесенного ИМ и у больных с окклюзирующими заболеваниями периферических артерий. В нашем исследовании показатели PLT и PLT/LYM на этапе отбора предикторов были статистически незначимыми. Однако, PLT проявил свою прогностическую ценность при комбинации с NEUT и LYM в индексе SII. В работе Urbanowicz T., et al. (2022) показатель SII >953 усл. ед. (ОШ 3,26, $p < 0,001$) был определен как предиктор неблагоприятных событий, включая ИМ и смерть на 5-летнем горизонте наблюдения у больных ИБС после коронарного шунтирования на работающем сердце [190]. В другом схожем по дизайну исследовании SII >694 усл. ед. обладал предиктивной ценностью для оценки вероятности фатальных осложнений после

ЧКВ [157]. В нашей работе предиктивный потенциал СИ в отношении ОПКА реализовался при его уровне >1000 усл. ед.

Увеличение вязкости цельной крови способствует снижению эндотелиальной скорости сдвига и повышению жесткости артерий, что в свою очередь ускоряет процессы их атеросклеротического ремоделирования [194]. Одним из предикторов избыточной вязкости крови является показатель НСТ. В недавней работе НСТ $>44,3$ % был предиктором эндотелиальной дисфункции и ОПКА в группах больных с микроваскулярной стенокардией и ИБС с атеросклеротическим поражением эпикардиальных артерий ($p < 0,001$) [194]. В нашем исследовании показатель НСТ >49 % имел тесную взаимосвязь с ОПКА (ОШ 3,6, $p=0,048$) и вошел в структуру прогностической модели (9) (таблица 18).

Результаты ряда исследований указывают на то, что комбинированные индексы, включающие показатели КАК и липидного спектра, более точно отражают интенсивность процессов атерогенеза, чем изолированные индикаторы [154]. К наиболее изученным прогностическим маркерам неблагоприятных исходов у больных с ОКС относят соотношения NEUT/ХС ЛВП, LYM/ХС ЛВП, MON/ХС ЛВП, ХС ЛВП/ХС ЛНП и ТГ/ХС ЛВП [154, 172, 185, 186]. Было показано, что показатель NEUT/ХС ЛВП $\geq 10,4$ усл. ед. обладал лучшим прогностическим потенциалом по сравнению с другими индексами в предсказании смерти на горизонте 1,4 лет у пациентов с ОКС на фоне окклюзии одной из эпикардиальных КА (AUC=0,83, $p < 0,001$) [185]. В другом исследовании NEUT/ХС ЛВП $\geq 5,74$ усл. ед. (ОШ 3,2; $p < 0,001$) и MON/ХС ЛВП $\geq 0,67$ усл. ед. (ОШ 2,2; $p = 0,001$) являлись предикторами смерти пациентов старше 65 лет с ИМ на 2-х летнем горизонте наблюдения [154]. В нашей работе индексированные соотношения, включающие комбинацию показателей КАК и липидного обмена, были статистически значимыми на всех этапах отбора предикторов, а индексы NEUT/ХС ЛВП $> 5,7$ усл. ед., MON/ХС ЛВП $> 0,8$ усл. ед. вошли в модель (9) с высокими метриками качества. Показатель ХС ЛВП/ХС ЛНП $< 0,3$ усл. ед. являлся базовым предиктором этой модели, что иллюстрировалось его максимальным вкладом (33 %) в реализацию конечной точки. Этот факт подтверждает ведущую

роль индикаторов атерогенной дислипидемии в прогнозировании ОПКА у больных с ОКСбпСТ.

Сравнительный анализ прогностической точности алгоритмов на основе современных методов МО демонстрировал преимущества интегрированной модели (5), разработанной с помощью МЛР. Метрики качества этой модели имели максимальные значения ($AUC - 0,85$, $Ac - 0,78$, $Se - 0,79$, $Sp - 0,80$), что соответствовало высокой точности прогноза. Ранее было показано, что базовая и клиническая модели CAD Consortium, разработанные для предтестовой верификации ОПКА у лиц с подозрением на ИБС, обеспечили точность прогноза по метрике $AUC - 0,75$ и $0,79$, соответственно [130]. В пилотном исследовании DISCHARGE 2020г с участием 1440 пациентов с подозрением на ИБС предсказательная точность шкалы CAD Consortium составила по $AUC - 0,73$ [195]. Вместе с тем, имеются лишь единичные работы, в которых проводилась верификация ОПКА у пациентов с ОКСбпСТ. Так, на когортах больных из исследований PURSUIT и GUSTO-IIb были разработаны прогностические модели для верификации НПКА со значением $AUC - 0,827$ и $0,796$, соответственно [91]. В европейском многоцентровом исследовании с участием 9993 больных с ИМ была разработана модель для определения вероятности НПКА с точностью по $AUC - 0,756$ [95]. Результаты, полученные в нашей работе, являются конкурентоспособными и сопоставимыми с лучшими прогностическими показателями в данной области. Этот подход все чаще используется в прогностических исследованиях, так как демонстрирует лучшие результаты по сравнению с другими методами, примененными к тем же наборам данных.

Проведенный в ходе исследования анализ данных литературы свидетельствует о возрастающем интересе исследователей к совершенствованию технологий ИИ, внедрение которых в клиническую практику является одним из важных факторов становления персонифицированной медицины.

Известно, что надежность моделей МО зависит от качества баз данных и алгоритмов отбора предикторов [196]. В диссертационной работе для

идентификации ОПКА сформирована база данных, которая позволяет исследователям выполнять разработку и валидацию моделей.

Была разработана интегрированная модель на основе МЛР, сочетающая в себе такие факторы, как возраст >55 лет для мужчин и >65 лет - для женщин, ТГ $\geq 1,6$ ммоль/л, ХС ЛВП/ХС ЛНП $<0,3$ усл. ед., ГПСД ЛЖ <19 %, LYM <19 %, ОТ/ОБ $\geq 0,9$ усл. ед., ОТ/рост $\geq 0,69$ усл. ед., ФВ ЛЖ 42–60 %, НСТ >49 % и SPI >1000 усл. ед. Эта модель имела наилучшее соотношение критериев качества: AUC – 0,85, Ac – 0,79, Se – 0,79 и Sp – 0,83. Установлено, что наибольший вклад в прогностическую точность верификации ОПКА ассоциировался с показателем ХС ЛВП/ХС ЛНП $<0,3$ усл. ед.

В ходе исследования показаны преимущества и недостатки отдельных методов МО (ИНС, МЛР, СГБ, СЛ, SVM) для разработки прогностических алгоритмов. К наиболее перспективным методам МО относят МЛР, применение которой демонстрировало высокие метрики качества моделей прогнозирования обструктивного коронаросклероза у больных с ОКСбпST до проведения инвазивной КАГ.

Результаты, полученные в ходе исследования, обосновывают перспективность неинвазивной верификации ОПКА у пациентов с ОКСбпST. Данная процедура является потенциальным инструментом для персонализированного подхода в определении времени инвазивной стратегии при ОКС.

Таким образом, применение современных технологий МО для разработки и совершенствования прогностических моделей предтестовой верификации поражений коронарного русла позволяет с высокой точностью верифицировать ОПКА, ограничить потенциальные риски от необоснованного назначения инвазивной КАГ и сократить нерациональные экономические затраты. Применение этих методов может быть полезным не только в популяционных исследованиях для выяснения особенностей поражения коронарного русла у лиц с различным риском ИБС, но и для совершенствования персонализированных стратегий оказания специализированной медицинской помощи в качестве

дополнительного инструмента поддержки принятия врачебных решений. Вместе с тем, перспективы создания практикоориентированных моделей и алгоритмов МО, востребованных в повседневной врачебной деятельности, возможно только на основе реализации программ междисциплинарной научной кооперации клиницистов и специалистов в области информационных технологий.

ВЫВОДЫ

1. На основе комплексного анализа клинико-функциональных показателей больных с ОКС без подъема сегмента ST разработан многоступенчатый алгоритм отбора предикторов для прогнозирования обструктивного поражения КА. Он включал этапы выделения прогностически значимых диапазонов или критериальных границ анализируемых факторов, обладающих наибольшим предиктивным потенциалом; расчет весовых коэффициентов, соответствующих значимости влияния отдельных признаков на конечную точку исследования; разработку прогностических моделей обструктивного поражения КА с использованием современных методов машинного обучения.

2. Предсказательная ценность соотношения окружности талии к окружности бедер преобладала над аналогичным ресурсом других антропометрических параметров. Метаболический индекс (ТГ/ХС ЛВП) демонстрировал значимый предиктивный потенциал, а концентрация мочевой кислоты ≥ 356 мкмоль/л более чем в 2 раза повышала вероятность гемодинамически значимых поражений КА. Ансамбль моделей на основе многофакторной логистической регрессии, включающий 9 факторов кардиометаболического риска (ОХС $\geq 5,9$ ммоль/л, ХС ЛНП $> 3,5$ ммоль/л, соотношения окружности талии к окружности бедер $\geq 0,9$, окружности талии к росту $\geq 0,69$, индекс атерогенности $\geq 3,4$, индекс продуктов накопления липидов $\geq 38,5$ см*ммоль/л, мочевая кислота ≥ 356 мкмоль/л, ХС ЛВП и метаболический индекс), обладал более высокой точностью (AUC 0,82) для прогнозирования обструктивного поражения КА по сравнению с другими моделями.

3. Статистический анализ показателей ЭхоКГ демонстрировал, что у больных с обструктивным коронаросклерозом по сравнению с пациентами без стенотических поражений КА имеет место увеличение объемных и линейных индикаторов ЛЖ на фоне сохраненной, но достоверно меньшей ФВ. Показатель глобальной продольной деформации ЛЖ с пороговым значением < 19 % обладал значимым предиктивным потенциалом. Несмотря на важность ЭКГ в диагностике

ОКС, ни один из ее показателей не являлся прогностическим. Лучшая прогнозная модель обструктивного поражения КА была разработана на основе многофакторной логистической регрессии и включала 4 предиктора: ФВ ЛЖ 42–60 %, глобальную продольную систолическую деформацию ЛЖ <19 %, ХС ЛНП >3,5 ммоль/л, возраст >55 лет у мужчин и >65 лет – у женщин (AUC 0,81).

4. Анализ предиктивного потенциала показателей клинического анализа крови продемонстрировал эффективность индикаторов избыточной вязкости крови и воспалительного ответа в прогнозировании гемодинамически значимого коронаросклероза. Наибольшей предиктивной ценностью обладали моноциты, лимфоциты, гематокрит и соотношение нейтрофилов к лимфоцитам. При разработке алгоритмов обструктивного поражения коронарных артерий метрики качества лучшей прогностической модели на основе многофакторной логистической регрессии составили: AUC – 0,80, Ac – 0,76, Se – 0,78 и Sp – 0,79. Предикторами данной модели были 8 показателей: возраст >55 лет у мужчин и >65 лет – у женщин, лимфоциты <19%, гематокрит >49 %, иммуно-воспалительный индекс >1000, соотношения ХС ЛВП/ХС ЛНП <0,3, моноциты/ХС ЛВП >0,8, нейтрофилы/ХС ЛВП >5,7 и нейтрофилы/лимфоциты >3.

5. Комплексный анализ клинико-функциональных показателей больных с ОКС без подъема сегмента ST позволил разработать интегрированную модель на основе многофакторной логистической регрессии, включающую комбинацию из 10 показателей: возраст >55 лет для мужчин и >65 лет – для женщин, ТГ \geq 1,6 ммоль/л, ХС ЛВП/ХС ЛНП <0,3, глобальная продольная систолическая деформация ЛЖ <19 %, лимфоциты <19 %, соотношения окружности талии к окружности бедер \geq 0,9 и окружности талии к росту \geq 0,69, ФВ ЛЖ 42–60 %, гематокрит >49 % и иммуно-воспалительный индекс >1000. Данная модель имела наилучшее соотношение критериев качества: AUC – 0,85, чувствительность – 0,79 и специфичность – 0,83. Прогностические алгоритмы, включающие комбинации других предикторов обладали меньшей прогностической ценностью. Наибольший вклад в точность прогнозирования обструктивного поражения КА ассоциировался с показателем ХС ЛВП/ХС ЛНП <0,3 (33%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанный алгоритм отбора предикторов обструктивного поражения коронарных артерий позволяет верифицировать у больных с ОКС без подъема сегмента ST комплекс показателей с наибольшей предсказательной ценностью и может быть использован для разработки прогностических моделей.

2. База данных «Прогностическая оценка обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST» (№2022620797 от 15.04.2022г.) рекомендуется для проведения прогностических исследований в кардиологии.

3. Разработанная программа ЭВМ (№2022619434) рекомендована для оценки предтестовой вероятности обструктивного коронаросклероза у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST на раннем госпитальном этапе в условиях первичных сосудистых отделений и региональных сосудистых центров.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|---------|--|
| Ac | – точность (Accuracy) |
| AUC | – площадь под ROC-кривой |
| DF | – Diamond-Forrester |
| FRS | – Фрамингемская шкала риска |
| HCT | – гематокрит |
| LYM | – лимфоциты |
| MON | – моноциты |
| NEUT | – нейтрофилы |
| PLT | – тромбоциты |
| RBC | – эритроциты |
| Se | – чувствительность (Sensitivity) |
| Sp | – специфичность (Specificity) |
| SVM | – машина опорных векторов (support vector machine) |
| WBC | – лейкоциты |
| АГ | – артериальная гипертензия |
| вч-сТnI | – высокочувствительный сердечный тропонин I |
| ГО | – глубокое обучение |
| ГПСД | – глобальная продольная деформация |
| ДИ | – доверительный интервал |
| ЕОК | – Европейское общество кардиологов |
| ИА | – индекс атерогенности |
| ИБС | – ишемическая болезнь сердца |
| ИВО | – индекс висцерального ожирения |
| ИГФ | – индекс глобальной функции |
| ИИ | – искусственный интеллект |
| ИМ | – инфаркт миокарда |
| ИММЛЖ | – индекс массы миокарда левого желудочка |
| ИМТ | – индекс массы тела |

| | |
|---------|---|
| ИНС | – искусственные нейронные сети |
| ИОТ | – индекс относительной толщины |
| ИПНЛ | – индекс продукта накопления липидов |
| КА | – коронарные артерии |
| КАГ | – коронарография |
| КАК | – клинический анализ крови |
| КДИ | – конечный диастолический индекс |
| КДО | – конечный диастолический объем |
| КДР | – конечный диастолический размер |
| КМР | – кардиометаболический риск |
| КСИ | – конечный систолический индекс |
| КСО | – конечный систолический объем |
| ЛЖ | – левый желудочек |
| ЛР | – логистическая регрессия |
| МЖП | – межжелудочковая перегородка |
| МИ | – метаболический индекс |
| МЛР | – многофакторная логистическая регрессия |
| МО | – машинное обучение |
| НБК | – наивный байесовский классификатор |
| НПКА | – необструктивное поражение коронарных артерий |
| НС | – нестабильная стенокардия |
| ОА | – огибающая артерия |
| ОБ | – окружность бедер |
| ОКС | – острый коронарный синдром |
| ОКСбпST | – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST |
| ОПКА | – обструктивное поражение коронарных артерий |
| ОТ | – окружность талии |
| ОХС | – общий холестерин |
| ОШ | – отношение шансов |

| | |
|--------|--|
| ПКА | – правая коронарная артерия |
| ПНА | – передняя нисходящая артерия |
| ПТВ | – предтестовая вероятность |
| СГБ | – стохастический градиентный бустинг |
| СД | – сахарный диабет |
| СКФ | – скорость клубочковой фильтрации |
| СЛ | – случайный лес |
| СОЭ | – скорость оседания эритроцитов |
| ССЗ | – сердечно-сосудистые заболевания |
| ТГ | – триглицериды |
| ФВ | – фракция выброса |
| ХС ЛВП | – холестерин липопротеинов высокой плотности |
| ХС ЛНП | – холестерин липопротеинов низкой плотности |
| ЭКГ | – электрокардиография |
| ЭхоКГ | – эхокардиография |

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. 10 ведущих причин смерти в мире [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения: 08.08.2022).
2. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / О.Л. Барбараш, Д.В. Дупляков, Д.А. Затейщиков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 149–202.
3. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / О.В. Аверков, Д.В. Дупляков, М.Ю. Гиляров [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 251–310.
4. Сумин, А.Н. Проблема интактных коронарных артерий еще остается или близка к решению? / А.Н. Сумин // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 128–133. – doi: 10.15829/1560-4071-2021-4139.
5. Сумин, А.Н. Оценка предтестовой вероятности в диагностики обструктивных поражений коронарных артерий: нерешенные вопросы / А.Н. Сумин // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 11. – С. 68–76.
6. Prevalence and Prognosis of Nonobstructive Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography or Coronary Computed Tomography Angiography: A Meta-Analysis / Z.J. Wang, L.L. Zhang, S. Elmariah [et al.] // Mayo Clinic proceedings. – 2017. – Vol. 92, № 3. – P. 329–346.
7. Scalone, G. Editor's Choice – Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update / G. Scalone, G. Niccoli, F. Crea // European heart journal. Acute cardiovascular care. – 2019. – Vol. 8, № 1. – P. 54–62.
8. Role of acetylcholine spasm provocation test as a pathophysiological assessment in nonobstructive coronary artery disease / S. Suzuki, K. Kaikita, E. Yamamoto [et al.] // Cardiovascular intervention and therapeutics. – 2021. – Vol. 36, № 1. – P. 39–51. – doi: 10.1007/s12928-020-00720-z.

9. Вазоспастическая стенокардия: патофизиологические детерминанты и клиническое значение / Б.И. Гельцер, М.М. Циванюк, В.Н. Котельников [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 99–105. – doi: 10.15829/1728-8800-2020-1-2391.
10. Clinical Features and Prognosis of Patients With Coronary Spasm-Induced Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome [Электронный ресурс] / N. Nakayama, K. Kaikita, T. Fukunaga [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2014. – Vol. 3, № 3. – P. e000795. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.114.000795> (дата обращения: 08.08.2022).
11. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / J.P. Collet, H. Thiele, E. Barbato [et al.] // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42, № 14. – P. 1289–1367. – doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
12. Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy: A Review of Its Pathophysiology, Manifestations, and Factors That Affect Prognosis / S. Pal, M. Broker, H. Wagner [et al.] // Cardiology in review. – 2021. – Vol. 29, № 4. – P. 205–209. – doi: 10.1097/CRD.0000000000000309.
13. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on ‘coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease’ / T. Padro, O. Manfrini, R. Bugiardini [et al.] // Cardiovascular Research. – 2020. – Vol. 116, № 4. – P. 741–755.
14. Myocardial bridging is an independent predictor of positive spasm provocation testing by intracoronary ergonovine injections: a retrospective observational study / R. Arai, H. Kano, S. Suzuki [et al.] // Heart Vessels. – 2020. – Vol. 35, № 4. – P. 474–486.
15. Amin, H.Z. Takotsubo Cardiomyopathy: A Brief Review [Электронный ресурс] / H.Z. Amin, L.Z. Amin, A. Pradipta // Journal of Medicine and Life. – 2020. –

Vol. 13, № 1. – 3 pp. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7175432/> (дата обращения: 30.09.2022).

16. Méndez-Eirín, E. Spontaneous coronary artery dissection / E. Méndez-Eirín, Y. Suárez-Ouréns, J.A. Rodríguez-Fernández // *Revista Clínica Española (English Edition)*. – 2021. – Vol. 221, № 5. – P. 297–305.

17. Болдуева, С. А. Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы: понятие, эпидемиология, патогенез. Часть I / С.А. Болдуева, Д.С. Евдокимов // *Российский кардиологический журнал*. – 2022. – Т. 27, № 3S. – С. 108–119.

18. Coronary Artery Spasm: New Insights [Электронный ресурс] / A. Matta, F. Bouisset, T. Lhermusier [et al.] // *Journal of Interventional Cardiology*. – 2020. – Article ID 5894586. – 10 p. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/jitc/2020/5894586/> (дата обращения: 08.08.2022).

19. Методы машинного обучения в оценке предтестовой вероятности обструктивных и необструктивных поражений коронарного русла / Б.И. Гельцер, М.М. Циванюк, К.И. Шахгельдян [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – Т. 25, № 5. – С. 99–105. – doi: 10.15829/1560-4071-2020-3802.

20. 2019 ESC Guidelines on the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) / J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste [et al.] // *European heart journal*. – 2020. – Vol. 41, № 3. – P. 407–477. – doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.

21. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons / S.D. Fihn, J.C. Blankenship, K.P. Alexander [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 64, № 18. – P. 1929–1949. – doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.017.

22. Non-invasive detection of coronary artery disease in high-risk patients based on the stenosis prediction of separate coronary arteries / R. Alizadehsani, M.J. Hosseini, A. Khosravi [et al.] // *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. – 2018. – Vol. 162. – P. 119–127. – doi: 10.1016/j.cmpb.2018.05.009.
23. Relation of Contrast-Induced Nephropathy to Long-Term Mortality After Percutaneous Coronary Intervention / M. Abe, T. Morimoto, M. Akao [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 114, № 3. – P. 362–368. – doi: 10.1016/j.amjcard.2014.05.009.
24. Корок, Е.В. Сложности в диагностике обструктивных поражений коронарных артерий: роль неинвазивных тестов / Е.В. Корок, А.Н. Сумин // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 70–79. – doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-1-70-79.
25. Жалилов, А.К. Подходы к хирургическому лечению при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST / А.К. Жалилов, М.А. Саломов // *Креативная кардиология*. – 2020. – Т. 14, № 1. – С. 49–57.
26. Bhatt, D.L. Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review / D.L. Bhatt, R.D. Lopes, R.A. Harrington // *JAMA*. – 2022. – Vol. 327, № 7. – P. 662–675.
27. Показатели клинического анализа крови, липидного спектра и их соотношений в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема ST / М.М. Циванюк, Б.И. Гельцер, К.И. Шахгельдян [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2022. – Т. 27, № 8. – С. 66–74.
28. Pattarabanjird, T., Li C., McNamara C. B Cells in Atherosclerosis: Mechanisms and Potential Clinical Applications / T. Pattarabanjird, C. Li, C. McNamara // *JACC: Basic to Translational Science*. – 2021. – Vol. 6, № 6. – P. 546–563.
29. Полонская, Я. В. Металлопротеиназы и атеросклероз / Я.В. Полонская, Ю.И. Рагино // *Атеросклероз*. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 50–55.
30. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [Электронный ресурс] / M. Gulati, P.D. Levy, D. Mukherjee [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2021. – Vol. 78, № 22. – P. e187–e285. – doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.053. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109721057958> (дата обращения 31.08.2022).

31. Acute coronary syndromes / B.A. Bergmark, N. Mathenge, P.A. Merlini [et al.] // The Lancet. – 2022. – Vol. 399, № 10332. – P. 1347–1358.

32. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina) / E. Braunwald, E.M. Antman, J.W. Beasley [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2000. – Vol. 36, № 3. – P. 970–1062.

33. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022 / О.М. Драпкина, А.В. Концевая, А.М. Калинина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 5–232.

34. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe [et al.] // Circulation. – 2018. – Vol. 138, № 20. – P. e618–e651. – doi: 10.1161/CIR.0000000000000617.

35. Evaluation of a new ultra-sensitivity troponin I assay in patients with suspected myocardial infarction / J.T. Neumann, N.A. Sorensen, N. Rubsamen [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2019. – Vol. 283. – P. 35–40.

36. Novel high-sensitivity cardiac troponin I assay in patients with suspected acute coronary syndrome / A.R. Chapman, T. Fujisawa, K.K. Lee [et al.] // Heart. – 2019. – Vol. 105. – P. 616–622.

37. Safety and efficacy of the 0 h/3 h protocol for rapid rule out of myocardial infarction / K. Wildi, B. Nelles, R. Twerenbold [et al.] // American Heart Journal. – 2016. – Vol. 181. – P. 16–25.

38. Direct Comparison of the 0/1h and 0/3h Algorithms for Early Rule-Out of Acute Myocardial Infarction / P. Badertscher, J. Boeddinghaus, R. Twerenbold [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137. – P. 2536–2538.
39. Rapid rule out of acute myocardial infarction: novel biomarker-based strategies / C. Mueller, E. Giannitsis, M. Möckel [et al.] // *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. – 2017. – Vol. 6, № 3. – P. 218–222.
40. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: A meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients / F. D’Ascenzo, G. Biondi-Zoccai, C. Moretti [et al.] // *Contemporary Clinical Trials*. – 2012. – Vol. 33, № 3. – P. 507–514.
41. Факторы риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом: данные наблюдательного исследования ОРАКУЛ II / В.А. Бражник, Л.О. Минушкина, Р.Р. Гулиев [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2019. – № 3. – С. 7–16.
42. Admission hyperglycemia and adverse outcomes in diabetic and non-diabetic patients with non-ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention / Y. Hao, Q. Lu, T. Li [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2017. – Vol. 17, № 1. – 9 pp. – doi: 10.1186/s12872-016-0441-x.
43. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk / F. Mach, C. Baigent, A. L. Catapano [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2019. – Vol. 290. – P. 140–205.
44. Early diagnosis of acute coronary syndrome / H. Katus, A. Ziegler, O. Ekinici [et al.] // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38, № 41. – P. 3049–3055.
45. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry / K.A. Eagle, M.J. Lim, O.H. Dabbous [et al.] // *JAMA*. – 2004. – Vol. 291, № 22. – P. 2727–2733. – doi: 10.1001/jama.291.22.2727.
46. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated

GRACE risk score / K.A.A. Fox, G. FitzGerald, E. Puymirat [et al.] // *BMJ Open*. – 2014. – Vol. 4, № 2. – P. e004425. – doi: 10.1136/bmjopen-2013-004425.

47. Early Versus Standard Care Invasive Examination and Treatment of Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome / K.F. Kofoed, H. Kelbæk, P.R. Hansen [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138, № 24. – P. 2741–2750.

48. Кокорин, В.А. Шкала GRACE 2.0 для прогнозирования течения острого коронарного синдрома: какой из маркеров повреждения миокарда использовать? / В.А. Кокорин, М.Н. Арефьев, И.Г. Гордеев // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 37–45.

49. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non-ST Elevation MIA Method for Prognostication and Therapeutic Decision Making / E.M. Antman, M. Cohen, P.J.L. Bernink [et al.] // *JAMA*. – 2000. – Vol. 284, № 7. – P. 835–842.

50. Enoxaparin Prevents Death and Cardiac Ischemic Events in Unstable Angina/Non-Q-Wave Myocardial Infarction / E.M. Antman, C.H. McCabe, E.P. Gurfinkel [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100, № 15. – P. 1593–1601.

51. A Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin with Unfractionated Heparin for Unstable Coronary Artery Disease / M. Cohen, C. Demers, E.P. Gurfinkel [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1997. – Vol. 337, № 7. – P. 447–452.

52. Application of the TIMI Risk Score for Unstable Angina and Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome to an Unselected Emergency Department Chest Pain Population / C.V. Pollack Jr., F.D. Sites, F.S. Shofer [et al.] // *Academic Emergency Medicine*. – 2006. – Vol. 13, № 1. – P. 13–18.

53. Modified Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) risk score to risk stratify patients in the emergency department with possible acute coronary syndrome / Z. Jaffery, M.P. Hudson, G. Jacobsen [et al.] // *J Thromb Thrombolysis*. – 2007. – Vol. 24, № 2. – P. 137–144.

54. Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events / C.B. Granger, R.J. Goldberg, O.H. Dabbous [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2003. – Vol. 163, № 19. – P. 2345–2353.

55. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) / K.A.A. Fox, O.H. Dabbous, R.J Goldberg [et al.] // *BMJ*. – 2006. – Vol. 333. – P. 1091–1094.
56. Late Consequences of Acute Coronary Syndromes: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Follow-up / S.M.A. Alnasser, W. Huang, J.M. Gore [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 128, № 7. – P. 766–775.
57. GraceScore [Электронный ресурс]. – URL: https://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk2/index.html (дата обращения: 19.09.2022).
58. Early identification of patients with chest pain at very low risk of acute myocardial infarction using clinical information and ECG only / K. Tscherny, C. Kienbacher, V. Fuhrmann [et al.] // *International Journal of Clinical Practice*. – 2020. – Vol. 74, № 8. – doi: 10.1111/ijcp.13526.
59. Evaluation of acute chest pain: Evolving paradigm of coronary risk scores and imaging / E. Alderwish, E. Schultz, Z. Kassam [et al.] // *Reviews in Cardiovascular Medicine*. – 2019. – Vol. 20, № 4. – P. 231–244.
60. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Acute coronary syndromes. NICE Clinical Guidelines. № 185. [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng185> (дата обращения: 19.09.2022).
61. Clinical Significance of Thrombocytopenia During a Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndrome / M.W. McClure, S.D. Berkowitz, R. Sparapani [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99, № 22. – P. 2892–2900.
62. Эрлих, А.Д. Шкала для ранней оценки риска смерти и инфаркта миокарда в период пребывания в стационаре больных с острыми коронарными синдромами (на основе данных регистра РЕКОРД) / Д.А. Эрлих // *Кардиология*. – 2010. – № 10. – С. 11–16.
63. Эрлих, А.Д. Российский регистр острого коронарного синдрома “РЕКОРД-3”. Характеристика пациентов и лечение по выписки из стационара / А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский // *Кардиология*. – 2016. – Т. 56, № 4. – С. 16–24.

64. Эрлих, А.Д. Новая шкала прогнозирования смертельных исходов через 6 месяцев после острого коронарного синдрома / А.Д. Эрлих // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 25, № 2. – С. 15–20.
65. FRISC score for selection of patients for an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease / B. Lagerqvist, E. Diderholm, B. Lindahl [et al.] // Heart. – 2005. – Vol. 91, № 8. – P. 1047–1052.
66. Six, A.J. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score / A.J. Six, B.E. Backus, J.C. Kelder // Netherlands Heart Journal. – 2008. – Vol. 16, № 6. – P. 191–196.
67. Chest Pain in the Emergency Room: A Multicenter Validation of the HEART Score / B.E. Backus, A.J. Six, J.C. Kelder [et al.] // Critical Pathways in Cardiology. – 2010. – Vol. 9, № 3. – P. 164–169.
68. A prospective validation of the HEART score for chest pain patients at the emergency department / B.E. Backus, A.J. Six, J.C. Kelder [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2013. – Vol. 168, № 3. – P. 2153–2158.
69. The HEART Pathway Randomized Trial / S.A. Mahler, R.F. Riley, B.C. Hiestand [et al.] // Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. – 2015. – Vol. 8, № 2. – P. 195–203.
70. A modified HEART risk score in chest pain patients with suspected non-ST-segment elevation acute coronary syndrome / C.-P. Ma, X. Wang, Q.-S. Wang [et al.] // Journal of Geriatric Cardiology: JGC. – 2016. – Vol. 13, № 1. – P. 64–69.
71. Performance of the modified HEART score in an Asian population / S.M. Sajeed, M.P. De Dios, D.W.J. Ong [et al.] // International Journal of Emergency Medicine. – 2020. – Vol. 13. – Article ID 43. – doi: 10.1186/s12245-020-00300-1.
72. Development and validation of the Emergency Department Assessment of Chest pain Score and 2 h accelerated diagnostic protocol / M. Than, D. Flaws, S. Sanders [et al.] // Emergency Medicine Australasia. – 2014. – Vol. 26, № 1. – P. 34–44.
73. Performance of Coronary Risk Scores Among Patients With Chest Pain in the Emergency Department / D.G. Mark, J. Huang, U. Chettipally [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – Vol. 71, № 6. – P. 606–616.

74. Machine learning to predict cardiovascular risk / J.A. Quesada, A. Lopez-Pineda, V.F. Gil-Guillen [et al.] // *International Journal of Clinical Practice*. – 2019. – P. 00:e13389. – doi: 10.1111/ijcp.13389.
75. Artificial Intelligence in Cardiology / K.W. Johnson, S.J. Torres, B.S. Glicksberg [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 71, № 23. – P. 2668–2679. – doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.521.
76. Artificial Intelligence in Precision Cardiovascular Medicine / C. Krittanawong, H. Zhang, Z. Wang [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 69, № 21. – P. 2657-2664. – doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.571.
77. Machine learning in cardiovascular magnetic resonance: basic concepts and applications / T. Leiner, D. Rueckert, A. Suinesiaputra [et al.] // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. – 2019. – Vol. 21, № 61. – 14 pp. – doi: 10.1186/s12968-019-0575-y.
78. Artificial Intelligence: Practical Primer for Clinical Research in Cardiovascular Disease / N. Kagiya, S. Shrestha, P.D. Farjo [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2019. – Vol. 8. – P. e012788. – doi: 10.1161/JAHA.119.012788.
79. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals / A.L. Goldberger, L.A.N. Amaral, L. Glass [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101, № 23. – P. e215–e220. – doi: 10.1161/01.cir.101.23.e215.
80. Dua, D. UCI Machine Learning Repository [Электронный ресурс] / D. Dua, C. Graff // Irvine, CA: University of California, School of Information and Computer Science. – 2019. – URL: <http://archive.ics.uci.edu/ml/index.php> (дата обращения 10.08.2022).
81. The European ST-T database: standard for evaluating systems for the analysis of ST-T changes in ambulatory electrocardiography / A. Taddei, G. Distanti, M. Emdin [et al.] // *European heart journal*. – 1992. – Vol. 13, № 9. – P. 1164–1172. – doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060332.
82. Long-term ST database: A reference for the development and evaluation of automated ischaemia detectors and for the study of the dynamics of myocardial ischaemia

/ F. Jager, A. Taddei, G.B. Moody [et al.] // *Medical & Biological Engineering & Computing*. – 2003. – Vol. 41, № 2. – P. 172–182. – doi: 10.1007/bf02344885.

83. Tihonenko V. et al. St.-Petersburg Institute of Cardiological Technics 12-lead Arrhythmia Database [Электронный ресурс] // *physionet.org*. – 2007. – DOI: 10.13026/C2V88N. – URL: <https://physionet.org/content/incartdb/1.0.0/> (дата обращения 10.08.2022).

84. Age-related alterations in the fractal scaling of cardiac interbeat interval dynamics / N. Iyengar, C.K. Peng, R. Morin [et al.] // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 1996. – Vol. 271, № 4. – P. 1078–1084. – doi: 10.1152/ajpregu.1996.271.4.r1078.

85. Machine learning-based coronary artery disease diagnosis: A comprehensive review / R. Alizadehsani, M. Abdar, M. Roshanzamir [et al.] // *Computers in Biology and Medicine*. – 2019. – Article ID 103346. – doi: 10.1016/j.compbiomed.2019.103346.

86. MESA – Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.mesa-nhlbi.org/> (дата обращения 10.08.2022).

87. Multiparameter Intelligent Monitoring in Intensive Care II: A public-access intensive care unit database / M. Saeed, M. Villarroel, A.T. Reisner [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2011. – Vol. 39, № 5. – P. 952–960. – doi: 10.1097/ccm.0b013e31820a92c6.

88. MIMIC-III, a freely accessible critical care database / A.E.W. Johnson, T.J. Pollard, L. Shen [et al.] // *Scientific Data*. – 2016. – Vol. 3. – Article ID 160035. – doi: 10.1038/sdata.2016.35.

89. Automated Diagnosis of Coronary Artery Disease: A Review and Workflow / Q. Mastoi, T.Y. Wah, R.R. Gopal [et al.] // *Cardiology Research and Practice*. — 2018. – Article ID 2016282. – doi: 10.1155/2018/2016282.

90. Image-based cardiac diagnosis with machine learning: a review / C. Martin-Isla, V.M. Campello, C. Izquierdo [et al.] // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2020. – Vol. 7. – doi: 10.3389/fcvm.2020.00001.

91. Clinical and Therapeutic Profile of Patients Presenting with Acute Coronary Syndromes Who Do Not Have Significant Coronary Artery Disease / M.T. Roe, R.A.

Harrington, D.M. Prosper [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102, № 10. – P. 1101–1106. – doi: 10.1161/01.cir.102.10.1101.

92. Калькулятор необструктивного коронарного атеросклероза: клинический пример использования у мужчины с подозрением на ишемическую болезнь сердца / Е.И. Ярославская, В.А. Кузнецов, Е.А. Горбатенко [и др.] // *Сибирский медицинский журнал*. – 2018. – Т. 33, № 3. – С. 93–101. – doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-3-93-101.

93. Verma, L. A Hybrid Data Mining Model to Predict Coronary Artery Disease Cases Using Non-Invasive Clinical Data / L. Verma, S. Srivastava, P.C. Negi // *Journal of Medical Systems*. – 2016. – Vol. 40. – Article ID 178. – doi: 10.1007/s10916-016-0536-z.

94. Sex differences in impact of coronary artery calcification to predict coronary artery disease / Y.M. Nakao, Y. Miyamoto, M. Higashi [et al.] // *Heart*. – 2018. – Vol. 104, № 13. – P. 1118–1124. – doi: 10.1136/heartjnl-2017-312151.

95. Characteristics of patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA) from the ARIAM-SEMICYUC registry: development of a score for predicting MINOCA / D. Ballesteros-Ortega, O. Martínez-González, R.B. Gómez-Casero [et al.] // *Vascular Health and Risk Management*. – 2019. – Vol. 15. – P. 57–67. – doi: 10.2147/vhrm.s185082.

96. Прогнозирование нарушений сердечной проводимости с использованием методов математического анализа / С.Ю. Никулина, А.А. Чернова, С.С. Третьякова [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2018. – № 10. – С. 53–58. – doi: 10.15829/1560-4071-2018-10-53-58.

97. Skipping breakfast and the risk of coronary artery disease / K. Sharma, K. Shah, P. Brahmhatt [et al.] // *QJM: An International Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 111, № 10. – P. 715–719. – doi: 10.1093/qjmed/hcy162.

98. Оценка частоты сердечно-сосудистых событий и смертности у больных со стабильной ишемической болезнью сердца в зависимости от исходного состояния коронарного коллатерального кровотока (5-летнее наблюдение) / Е.В.

Козлова, И.В. Старостин, О.С. Булкина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 3. – С. 11–16. – doi: 10.15829/1560-4071-2018-3-11-16.

99. Gao, Y. Relation of monocyte/high-density lipoprotein cholesterol ratio with coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus / Y. Gao, Q. Zhang, T. Pan // *Clinical laboratory*. – 2018. – Vol. 64, № 6. – P. 901–906. – doi: 10.7754/Clin.Lab.2018.171022.

100. Классификация данных методом k-ближайших соседей [Электронный ресурс]. – URL: <https://loginom.ru/blog/knn> (дата обращения: 03.10.2022).

101. Automated diagnosis of coronary artery disease using nonlinear features extracted from ECG signals / C. Sridhar, U.R. Acharya, H. Fujita [et al.] // 2016 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (SMC). – 2016. – doi: 10.1109/smc.2016.7844296.

102. Renyi distribution entropy analysis of short-term heart rate variability signals and its application in coronary artery disease detection / M. Shi, C. Zhan, H. He [et al.] // *Frontiers in physiology*. – 2019. – Vol. 10. – doi: 10.3389/fphys.2019.00809.

103. Machine learning of the spatio-temporal characteristics of echocardiographic deformation curves for infarct classification / M. Tabassian, M. Alessandrini, L. Herbots [et al.] // *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. – 2017. – Vol. 33, № 8. – P. 1159–1167. – doi: 10.1007/s10554-017-1108-0.

104. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease / L.E. Juarez-Orozco, A. Saraste, D. Capodanno [et al.] // *European heart journal. Cardiovascular Imaging*. – 2019. – Vol. 20, № 11. – P. 1198–1207. – doi: 10.1093/ehjci/jez054.

105. Prediction of coronary thin-cap fibroatheroma by intravascular ultrasound-based machine learning / Y. Bae, S.J. Kang, G. Kim [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2019. – Vol. 288. – P. 168–174. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.04.228.

106. Berikol, G.B. Diagnosis of Acute Coronary Syndrome with a Support Vector Machine / G.B Berikol, O. Yildiz, I.T. Ozcan // *Journal of Medical Systems*. – 2016. – Vol. 40, № 4. – Article ID 84. – doi: 10.1007/s10916-016-0432-6.

107. Plasma Phospholipids and Sphingolipids Identify Stent Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention / S. Cui, K. Li, L. Ang [et al.] // *JACC*:

Cardiovascular Interventions. – 2017. – Vol. 10, № 13. – P. 1307–1316. – doi: 10.1016/j.jcin.2017.04.007.

108. Ahmadi, E. Decision making model to predict presence of coronary artery disease using neural network and C5.0 decision tree / E. Ahmadi, G.R. Weckman, D.T. Masel // Journal of Ambient Intelligence and Humanized Computing. – 2017. – Vol. 9, № 4. – P. 999–1011. – doi: 10.1007/s12652-017-0499-z.

109. Application of higher-order spectra for the characterization of Coronary artery disease using electrocardiogram signals / U.R. Acharya, V.K. Sudarshan, J.E.W. Koh [et al.] // Biomedical Signal Processing and Control. – 2017. – Vol. 31. – P. 31–43. – doi: 10.1016/j.bspc.2016.07.003.

110. Machine learning in the integration of simple variables for identifying patients with myocardial ischemia / L.E. Juarez-Orozco, R.J. Knol, C.A. Sanchez-Catusus [et al.] // Journal of nuclear cardiology: official publication of the American Society of Nuclear Cardiology. – 2020. – Vol. 27, № 1. – P. 147–155. – doi: 10.1007/s12350-018-1304-x.

111. Chicco, D. Machine learning can predict survival of patients with heart failure from serum creatinine and ejection fraction alone / D. Chicco, G. Jurman // BMC Medical Informatics and Decision Making. – 2020. – Vol. 20. – Article ID 16. – doi: 10.1186/s12911-020-1023-5.

112. Integrated genetic and epigenetic prediction of coronary heart disease in the Framingham Heart Study / M.V. Dogan, I.M. Grumbach, J.J. Michaelson [et al.] // PLOS ONE. – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. e0190549. – doi: 10.1371/journal.pone.0190549.

113. Cardiovascular Event Prediction by Machine Learning: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / B. Ambale-Venkatesh, X. Yang, C.O. Wu [et al.] // Circulation research. – 2017. – Vol. 121, № 9. – P. 1092–1101. – doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311312.

114. Machine-learning algorithms to automate morphological and functional assessments in 2D echocardiography / S. Narula, K. Shameer, A.M. Salem Omar [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – Vol. 68, № 21. – P. 2287–2295. – doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.062.

115. Computer aided decision making for heart disease detection using hybrid neural network-Genetic algorithm / Z. Arabasadi, R. Alizadehsani, M. Roshanzamir [et al.] // *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. – 2017. – Vol. 141. – P. 19–26. – doi: 10.1016/j.cmpb.2017.01.004.

116. Can machine learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data? / S.F. Weng, J. Reys, J. Kai [et al.] // *PLOS ONE*. – 2017. – Vol. 12, № 4. – P. e0174944. – doi: 10.1371/journal.pone.0174944.

117. Kim, J.K. Neural Network-Based Coronary Heart Disease Risk Prediction Using Feature Correlation Analysis / J.K. Kim, S. Kang // *Journal of Healthcare Engineering*. – 2017. – Vol. 2017. – Article ID 2780501. – doi: 10.1155/2017/2780501.

118. Перспективы использования методов машинного обучения для предсказания сердечно-сосудистых заболеваний / А.В. Гусев, Д.В. Гаврилов, И.Н. Корсаков [и др.] // *Врач и информационные технологии*. – 2019. – № 3. – С. 41–47.

119. Deep convolutional neural network for the automated diagnosis of congestive heart failure using ECG signals / U.R. Acharya, H. Fujita, S.L. Oh [et al.] // *Applied Intelligence*. – 2018. – Vol. 49. – P. 16–27. – doi: 10.1007/s10489-018-1179-1.

120. AI vs. Machine Learning vs. Deep Learning vs. Neural Networks: What's the Difference? [Электронный ресурс] – URL: <https://www.ibm.com/cloud/blog/ai-vs-machine-learning-vs-deep-learning-vs-neural-networks> (дата обращения: 03.10.2022).

121. Comprehensive electrocardiographic diagnosis based on deep learning / O.S. Lih, V. Jahmunah, T.R. San [et al.] // *Artificial Intelligence in Medicine*. – 2020. – Vol. 103. – Article ID 101789. – doi: 10.1016/j.artmed.2019.101789.

122. Kiranyaz, S. Real-Time Patient-Specific ECG Classification by 1-D Convolutional Neural Networks / S. Kiranyaz, T. Ince, M. Gabbouj // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. – 2016. – Vol. 63, № 3. – P. 664–675. – doi: 10.1109/tbme.2015.2468589.

123. Нейросетевой анализ предикторов летального риска у больных после перенесенного острого коронарного синдрома / Д.А. Швец, А.Ю. Карасёв, М.В. Смоляков [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 68–75. – doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3645.

124. Calcification Detection Using Deep Structured Learning in Intravascular Ultrasound Image for Coronary Artery Disease / H. Sofian, J. T. Chia Ming, S. Mohamad [et al.] // 2018 2nd International Conference on BioSignal Analysis, Processing and Systems (ICBAPS). – 2018. – P. 47–52. – doi: 10.1109/icbaps.2018.8527415.

125. Lui, H.W. Multiclass classification of myocardial infarction with convolutional and recurrent neural networks for portable ECG devices / H.W. Lui, K.L. Chow // Informatics in Medicine Unlocked. – 2018. – Vol. 13. – P. 26–33. – doi: 10.1016/j.imu.2018.08.002.

126. Myocardial Infarction Classification Based on Convolutional Neural Network and Recurrent Neural Network / K. Feng, X. Pi, H. Liu [et al.] // Applied Sciences. – 2019. – Vol. 9, № 9. – Article ID 1879. – doi: 10.3390/app9091879.

127. Diamond, G.A. Analysis of Probability as an Aid in the Clinical Diagnosis of Coronary-Artery Disease / G.A. Diamond, J.S. Forrester // New England Journal of Medicine. – 1979. – Vol. 300, № 24. – P. 1350–1358. – doi: 10.1056/nejm 197906143002402.

128. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension / T.S. Genders, E.W. Steyerberg, H. Alkadhi [et al.] // European heart journal. – 2011. – Vol. 32, № 11. – P. 1316–1330. – doi: 10.1093/eurheartj/ehr014.

129. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts / T.S. Genders, E.W. Steyerberg, M.G. Hunink [et al.] // BMJ. – 2012. – Vol. 344. – P. e3485. – doi: 10.1136/bmj.e3485.

130. European Society of Cardiology-recommended coronary artery disease consortium pretest probability scores more accurately predict obstructive coronary disease and cardiovascular events than the Diamond and Forrester Score: The Partners Registry / M.S. Bittencourt, E. Hultén, T.S. Polonsky [et al.] // Circulation. – 2016. – Vol. 134. – P. 201–211. – doi: 10.1161/circulationaha.116.023396.

131. A Comparison of the Updated Diamond-Forrester, CAD Consortium, and CONFIRM History-Based Risk Scores for Predicting Obstructive Coronary Artery Disease in Patients With Stable Chest Pain / L. Baskaran, I. Danad, H. Gransar [et al.] //

JACC: Cardiovascular Imaging. – 2019. – Vol. 12, № 7, Pt 2. – P. 1392–1400. – doi: 10.1016/j.jcmg.2018.02.020.

132. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (CONFIRM) / V.Y. Cheng, D.S. Berman, A. Rozanski [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124, № 22. – P. 2423–2432. – doi: 10.1161/circulationaha.111.039255.

133. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial / B. Foldyna, J.E. Udelson, J. Karády [et al.] // *European heart journal. Cardiovascular Imaging*. – 2019. – Vol. 20, № 5. – P. 574–581. – doi: 10.1093/ehjci/jey182.

134. Comparison of international guidelines for assessment of suspected stable angina: insights from the PROMISE and SCOT-HEART / P.D. Adamson, D.E. Newby, C.L. Hill [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2018. – Vol. 11, № 9. – P. 1301–1310. – doi: 10.1016/j.jcmg.2018.06.021.

135. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina / J. Reeh, C.B. Therning, M. Heitmann [et al.] // *European heart journal*. – 2019. – Vol. 40, № 18. – P. 1426–1435. – doi: 10.1093/eurheartj/ehy806.

136. Detection of significant coronary artery disease by noninvasive anatomical and functional imaging / D. Neglia, D. Rovai, C. Caselli [et al.] // *Circulation. Cardiovasc Imaging*. – 2015. – Vol. 8, № 3. – P. e002179. – doi: 10.1161/circimaging.114.002179.

137. Imaging in ESC clinical guidelines: chronic coronary syndromes / A. Saraste, E. Barbato, D. Capodanno [et al.] // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. – 2019. – Vol. 20, № 11. – P. 1187–1197. – doi: 10.1093/ehjci/jez219.

138. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Recent-onset chest pain of suspected cardiac origin: assessment and diagnosis. NICE Clinical Guidelines, № 95

[Электронный ресурс]. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg95> (дата обращения: 15.08.2022).

139. Lee, H.G. Mining Biosignal Data: Coronary Artery Disease Diagnosis Using Linear and Nonlinear Features of HRV / H.G. Lee, K.Y. Noh, K.H. Ryu // *Emerging Technologies in Knowledge Discovery and Data Mining*. – 2007. – P. 218–228. – doi: 10.1007/978-3-540-77018-3_23.

140. A new memetic pattern based algorithm to diagnose/exclude coronary artery disease / M.J. Zellweger, M. Brinkert, U. Bucher [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 174, № 1. – P. 184–186. – doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.184.

141. A new non-invasive diagnostic tool in coronary artery disease: artificial intelligence as an essential element of predictive, preventive, and personalized medicine / M.J. Zellweger, A. Tsirkin, V. Vasilchenko [et al.] // *The EPMA journal*. – 2018. – Vol. 9, № 3. – P. 235–247. – doi: 10.1007/s13167–018–0142-x.

142. Patidar, S. Automated diagnosis of coronary artery disease using tunable-Q wavelet transform applied on heart rate signals / S. Patidar, R.B. Pachori, U.R. Acharya // *Knowledge-Based Systems*. – 2015. – Vol. 82. – P. 1–10. – doi: 10.1016/j.knosys.2015.02.011.

143. A multi-modal approach for non-invasive detection of coronary artery disease / R. Banerjee, A. Ghose, A. Sinha [et al.] // *Proceedings of the 2019 ACM International Joint Conference on Pervasive and Ubiquitous Computing and Proceedings of the 2019 ACM International Symposium on Wearable Computers (UbiComp/ISWC '19 Adjunct)*. – 2019. – P. 543–550. – doi: 10.1145/3341162.3349331.

144. Kurt, I. Comparing performances of logistic regression, classification and regression tree, and neural networks for predicting coronary artery disease / I. Kurt, M. Ture, A.T. Kurum // *Expert Systems with Applications*. – 2008. – Vol. 34, № 1. – P. 366–374. – doi: 10.1016/j.eswa.2006.09.004.

145. Babaoglu, I. Effects of principle component analysis on assessment of coronary artery diseases using support vector machine / I. Babaoglu, O. Fındık, M. Bayrak // *Expert Systems with Applications*. – 2010. – Vol. 37, № 3. – P. 2182–2185. – doi: 10.1016/j.eswa.2009.07.055.

146. Babaoglu, I. A comparison of feature selection models utilizing binary particle swarm optimization and genetic algorithm in determining coronary artery disease using support vector machine / I. Babaoglu, O. Findik, E. Ulker // *Expert Systems with Applications*. – 2010. – Vol. 37, № 4. – P. 3177–3183. – doi: 10.1016/j.eswa.2009.09.064.

147. Das, R. Effective diagnosis of heart disease through neural networks ensembles / R. Das, I. Turkoglu, A. Sengur // *Expert Systems with Applications*. – 2009. – Vol. 36, № 4. – P. 7675–7680. – doi: 10.1016/j.eswa.2008.09.013.

148. Mining constrained association rules to predict heart disease / C. Ordonez, E. Omiecinski, L. de Braal [et al.] // *Proceedings 2001 IEEE International Conference on Data Mining*. – 2001. – P. 433–440. – doi: 10.1109/icdm.2001.989549.

149. Assessment of exercise stress testing with artificial neural network in determining coronary artery disease and predicting lesion localization / I. Babaoglu, O.K. Baykan, N. Aygul [et al.] // *Expert Systems with Applications*. – 2009. – Vol. 36, № 2. – P. 2562–2566. – doi: 10.1016/j.eswa.2007.11.013.

150. A New Machine Learning Technique for an Accurate Diagnosis of Coronary Artery Disease / M. Abdar, W. Książek, U.R. Acharya [et al.] // *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. – 2019. – Vol. 179. – Article ID 104992. – doi: 10.1016/j.cmpb.2019.104992.

151. The Relation Between Atherosclerosis and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio / S. Balta, T. Celik, D.P. Mikhailidis [et al.] // *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. – 2016. – Vol. 22, № 5. – P. 405–411. – doi: 10.1177/1076029615569568.

152. Balta, S. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events / S. Balta, C. Ozturk // *Platelets*. – 2015. – Vol. 26, № 7. – P. 680–681. – doi: 10.3109/09537104.2014.979340.

153. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases / S. Ganjali, A.M. Gotto, M. Ruscica [et al.] // *Journal of cellular physiology*. – 2018. – Vol. 233, № 12. – P. 9237–9246. – doi: 10.1002/jcp.27028.

154. Neutrophil to high-density lipoprotein ratio has a superior prognostic value in elderly patients with acute myocardial infarction: a comparison study / J.B. Huang, Y.S. Chen, H.Y. Ji [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2020. – Vol. 19. – doi: 10.1186/s12944-020-01238-2.

155. Correlation Between the Severity of Coronary Artery Ectasia and Monocyte/Lymphocyte, Platelet/Lymphocyte, and HDL/LDL Ratios / E. Ozdemir, O. Safak, M.P. AltIn [et al.] // *Journal of the College of Physicians and Surgeons.* – 2020. – Vol. 30, № 3. – P. 235–239. – doi: 10.29271/jcsp.2020.03.235.

156. Lymphocyte To High-Density Lipoprotein Ratio As A New Indicator Of Inflammation And Metabolic Syndrome / H. Chen, C. Xiong, X. Shao [et al.] // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* – 2019. – Vol. 12. – P. 2117–2123. – doi: 10.2147/DMSO.S219363.

157. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease / Y.L. Yang, C.H. Wu, P.F. Hsu [et al.] // *European journal of clinical investigation.* – 2020. – P. e13230. – doi: 10.1111/eci.13230.

158. Оценка факторов кардиометаболического риска при различных фенотипах “маскированной” артериальной гипертензии / Б.И. Гельцер, В.В. Орлова-Ильинская, О.О. Ветрова [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 31–37. – doi: 10.15829/1728-8800-2020-2422.

159. Антропометрические индексы и их связь с ишемической болезнью сердца / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Г.А. Муромцева [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 11–16. – doi: 10.15829/1728-8800-2018-3-11-16.

160. Климов, А. И. Причины и условия развития атеросклероза / А.И. Климов // *Превентивная кардиология* / Под ред. Г. И. Косицкого. – М.: Медицина. – 1977. – С. 260–321.

161. Sokolow, M. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads / M. Sokolow, T.P. Lyon // *American heart journal.* – 1949. – Vol. 37, № 2. – P. 161–186. – DOI: 10.1016/0002-8703(49)90562-1.

162. Farb, A. Day-to-day variability of voltage measurements used in electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy / A. Farb, R.B. Devereux, P. Kligfield // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1990. – Vol. 15, № 3. – P. 618–623. – doi: 10.1016/0735-1097(90)90636-4.

163. Яковенко, Е.И. ЭКГ-диагностика гипертрофии левого желудочка / Е.И. Яковенко // *Российский кардиологический журнал*. – 2009. – № 5. – С. 79–83.

164. Богданов, Д.В. Типы ремоделирования миокарда при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии / Д.В. Богданов // *Российский кардиологический журнал*. – 2015. – № 5. – С. 71–75. – doi: 10.15829/1560-4071-2015-5-71-75.

165. Индекс глобальной функции левого желудочка в качестве прогностического фактора сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом / А.Ю. Капустина, Л.О. Минушкина, М.Н. Алёхин [и др.] // *Кардиология*. – 2021. – Т. 61, № 8. – С. 23–31. – doi: 10.18087/cardio.2021.8.n1508.

166. Speckle Tracking Echocardiography: Early Predictor of Diagnosis and Prognosis in Coronary Artery Disease / M.C. Pastore, G.E. Mandoli, F. Contorni [et al.] // *BioMed Research International*. – 2021. – Vol. 2021. – Article ID 6685378. – doi: 10.1155/2021/6685378.

167. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018 // *Российский кардиологический журнал*. – 2019. – № 8. – С. 151–226.

168. Логистическая регрессия и ROC-анализ – математический аппарат [Электронный ресурс]. – URL: <https://loginom.ru/blog/logistic-regression-roc-auc> (дата обращения: 03.10.2022).

169. Кросс-валидация (Cross-validation) – Loginom Wiki [Электронный ресурс]. – URL: <https://wiki.loginom.ru/articles/cross-validation.html> (дата обращения: 03.10.2022).

170. Введение в машинное обучение/Introduction to machine learning [Электронный ресурс]. – URL: <https://stepik.org/lesson/562365/step/14> (дата обращения: 03.10.2022).

171. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению / Е.В. Шляхто, С.В. Недогада, А.О. Конради [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 4. – С. 7–13. – doi: 10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.

172. Факторы кардиометаболического риска в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / Б.И. Гельцер, М.М. Циванюк, К.И. Шахгельдян [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 11. – С. 94–101. – doi: 10.15829/1560-4071-2021-4494.

173. Visceral Adiposity Index / M.C. Amato, C. Giordano, M. Galia [et al.] // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33, № 4. – P. 920–922.

174. Yazıcı, D. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity / D. Yazıcı, H. Sezer // *Obesity and Lipotoxicity*. – 2017. – P. 277–304.

175. Uric acid and coronary artery disease: An elusive link deserving further attention / S. Biscaglia, C. Ceconi, M. Malagù [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 213. – P. 28–32.

176. An introduction to statistical learning: with applications in R / ed. James G. [et al.] New York: Springer. – 2013. – 426 p.

177. Саушкин, В.В. Оценка точности вычисления показателей гемодинамики и массы миокарда левого желудочка по данным ЭКГ-синхронизированной перфузионной сцинтиграфии миокарда: сравнение с многосрезовой компьютерной томографией сердца / В.В. Саушкин, К.В. Завадовский // *Вестник рентгенологии и радиологии*. – 2019. – Т. 100, № 3. – С. 152–160. – doi: 10.20862/0042-4676-2019-100-3-152-160.

178. The correlation between speckle tracking echocardiography and coronary artery disease in patients with suspected stable angina pectoris / S. Moustafa, K. Elrabat, F. Swailem [et al.] // *Indian Heart Journal*. – 2018. – Vol. 70, № 3. – P. 379–386. – doi: 10.1016/j.ihj.2017.09.220.

179. Myocardial deformation by strain echocardiography identifies patients with acute coronary syndrome and non-diagnostic ECG presenting in a chest pain unit: a

prospective study of diagnostic accuracy / J. Schroeder, S. Hamada, N. Gründlinger [et al.] // *Clinical Research in Cardiology*. – 2015. – Vol. 105, № 3. – P. 248–256. – doi: 10.1007/s00392-015-0916-2.

180. Detection of Obstructive Coronary Artery Disease Using Peak Systolic Global Longitudinal Strain Derived by Two-Dimensional Speckle-Tracking: A Systematic Review and Meta-Analysis / K. Liou, K. Negishi, S. Ho [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2016. – Vol. 29, № 8. – P. 724–735.e4 – doi: 10.1016/j.echo.2016.03.002.

181. Relationship Between Platelet to Lymphocyte Ratio and Stable Coronary Artery Disease: Meta-Analysis of Observational Studies / Z. Qiu, Y. Jiang, X. Jiang [et al.] // *Angiology*. – 2020. – Vol. 71, № 10. – P. 909–915.

182. Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеваниях / А.М. Чаулин, Ю.В. Григорьева, Т.В. Павлова [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – Т. 25, № 12. – С. 172–178.

183. Мамедова, В.Г. Некоторые особенности состава периферической крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией / В.Г. Мамедова // *Вестник Авиценны*. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 383–389.

184. Haybar, H. Evaluation of complete blood count parameters in cardiovascular diseases: An early indicator of prognosis? / H. Haybar, S.M.S. Pezeshki, N. Saki // *Experimental and Molecular Pathology*. – 2019. – Vol. 110. – Article ID 104267. – doi: 10.1016/j.yexmp.2019.104267.

185. Ozgeyik, M. Long-term Prognosis after Treatment of Total Occluded Coronary Artery is well Predicted by Neutrophil to High-Density Lipoprotein Ratio: a Comparison Study / M. Ozgeyik, M.O. Ozgeyik // *Kardiologia*. – 2021. – Vol. 61, № 7. – P. 60–67. – doi: 10.18087/cardio.2021.7.n1637.

186. Is monocyte to HDL ratio superior to monocyte count in predicting the cardiovascular outcomes: evidence from a large cohort of Chinese patients undergoing coronary angiography / Y. Zhang, S. Li, Y.L. Guo [et al.] // *Annals of Medicine*. – 2016. – Vol. 48, № 5. – P. 305–312. – doi: 10.3109/07853890.2016.1168935.

187. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): Intracoronary imaging-based diagnosis and management / V. Sucato, G. Testa, S. Puglisi [et al.] // *Journal of Cardiology*. – 2021. – Vol. 77, № 5. – P. 444–451.

188. Возможности шкалы GRACE в долгосрочной оценке риска у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / С.А. Бернс, Е.А. Шмидт, А.В. Клименкова [и др.] // *Доктор.Ру*. – 2019. – Т. 157, № 2. – С. 12–18. – doi: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-12-18.

189. Соколов, Д.А. Расчетные гематологические индексы как предикторы сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии (пилотное исследование) / Д.А. Соколов, М.А. Каграманян, И.А. Козлов // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 14–22. – doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-14-22.

190. Neutrophil Counts, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) Predict Mortality after Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery / T. Urbanowicz, M. Michalak, A. Ołasińska-Wiśniewska [et al.] // *Cells*. – 2022. – Vol. 11, № 7. – Article ID 1124. – doi: 10.3390/cells11071124.

191. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of mortality in intensive care unit patients: a retrospective analysis of the Medical Information Mart for Intensive Care III Database / X. Wu, Q. Luo, Z. Su [et al.] // *BMJ Open*. – 2021. – Vol. 11, № 11. – P. e053548. – doi: 10.1136/bmjopen-2021-053548.

192. Оценка индикаторов легочной волемии и системной воспалительной реакции у пациентов с коморбидностью хронической обструктивной болезни лёгких и ишемической болезни сердца после коронарного шунтирования / Е.А. Сергеев, Б.И. Гельцер, С.М.Х. Саид Шох [и др.] // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2021. – № 80. – С. 8–17. – doi: 10.36604/1998-5029-2021-80-8-17.

193. Взаимосвязь функциональной Активности тромбоцитов с прогнозом неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных острым коронарным синдромом. Результаты регистрового исследования / Н.В. Ломакин, Л.И. Бурячковская, А.Б. Сумароков [и др.] // *Кардиология*. – 2019. – Т. 59, № 10. – С. 5–13. – doi: 10.18087/cardio.2019.10.n678.

194. Cekirdekci, E.I. Whole blood viscosity in microvascular angina and coronary artery disease: Significance and utility / E.I. Cekirdekci, B. Bugan // *Revista Portuguesa de Cardiologia*. – 2020. – Vol. 39, № 1. – P. 17-23. – doi: 10.1016/j.repc.2019.04.008.

195. Clinical pre-test probability for obstructive coronary artery disease: insights from the European DISCHARGE pilot study / S. Feger, P. Ibes, A.E. Napp [et al.] // *European Radiology*. – 2020. – Vol. 31, № 3. – P. 1471–1481. – doi: 10.1007/s00330-020-07175-z.

196. Методы машинного обучения как инструмент диагностических и прогностических исследований при ишемической болезни сердца / Б.И. Гельцер, М.М. Циванюк, К.И. Шахгельдян [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – Т. 25, № 12. – С. 164–171.