

*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)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Владивосток – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Школа медицины

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Гельцер Борис Израйльевич

**Официальные оппоненты:**

**Ложкина Наталья Геннадьевна** доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», группа «Клиническая и экспериментальная кардиология», руководитель

**Печерина Тамара Борзалиевна** доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, лаборатория фиброгенеза миокарда, заведующая

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «28» сентября 2023 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 24.1.215.04 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, ул. Киевская 111а, Научно-исследовательский институт кардиологии.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук



Гракова Елена Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности**

В Российской Федерации ежегодно фиксируется более 500 тыс. случаев острого коронарного синдрома (ОКС), из которых доля инфаркта миокарда (ИМ) составляет 36%, а нестабильной стенокардии – 64% (Бойцов С.А. и соавт., 2020; Барбараш О.Л. и соавт., 2021). ОКС без подъема (ОКСбпST) в отличие от ОКС с подъемом ST (ОКСпST) встречается значительно чаще (72% vs. 28%), а его развитие ассоциируется с более широким спектром патофизиологических механизмов (Барбараш О.Л. и соавт., 2021; Аверков О.В. и соавт., 2020). К последним помимо неполной окклюзии эпикардальных коронарных артерий (КА) относятся их спазм, спонтанная диссекция, миокардиальные мостики, синдром такоцубо, микрососудистый спазм (Болдуева С.А. и соавт., 2022; Collet J.P. et al., 2021; Arai R. et al., 2020; Méndez-Eirín E. et al., 2021). В последние годы появляется все больше публикаций, указывающих на рост среди больных с подозрением на ишемическую болезнь сердца (ИБС) числа лиц без обструктивного поражения КА (ОПКА) (Сумин А.Н., 2021). Так, отсутствие стенозирующего коронарного атеросклероза выявлено у 67% больных со стабильной стенокардией, а среди пациентов с ОКСбпST – в 13% случаев (Scalone G. et al., 2019; Wang Z.J. et al., 2017). Эти данные послужили основанием для совершенствования технологий предстеновой диагностики ОПКА, внедрение которых в клиническую практику позволяет ограничить случаи необоснованного применения КАГ, сократить неоправданные риски инвазивной процедуры и нерациональные расходы здравоохранения. В настоящее время отсутствуют общепринятые алгоритмы неинвазивной верификации ОПКА, что послужило поводом для разработки диагностических стратегий, обоснованно сокращающих потребность в инвазивной визуализации КА у пациентов с ИБС (Gulati M. et al., 2021; Корок Е.В. и соавт., 2019). Вместе с тем, имеется незначительное количество научных исследований, в которых данные методы привлекаются для прогнозирования ОПКА у больных с ОКСбпST (Hassannataj Joloudari J. et al., 2022; Alizadehsani R. et al., 2020). Одним из таких подходов является создание прогнозных моделей 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 клинической кардиологии, в том числе у больных ИБС.

### **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 обструктивных поражений коронарного русла до проведения инвазивной коронарографии у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на основе комплекса методов математической статистики и машинного обучения.

2. Оценить предиктивный потенциал факторов кардиометаболического риска для прогнозирования обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST.

3. Определить прогностическую ценность электрокардиографических, эхокардиографических и липидных показателей для претестовой оценки обструктивного коронаросклероза у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST.

4. Оценить предиктивный потенциал показателей клинического анализа крови, их соотношений с индикаторами липидного спектра и разработать прогностические модели обструктивного поражения коронарных артерий.

5. На основе комплексного анализа клинико-функциональных и лабораторных показателей больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST разработать интегрированную прогностическую модель обструктивного поражения коронарных артерий.

### **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 ОКСбпST проведен анализ предиктивного потенциала факторов кардиометаболического риска (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 ОКСбпST выполнена оценка прогностического потенциала электрокардиографических (ЭКГ) и эхокардиографических (ЭхоКГ) показателей, 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 клинического анализа крови (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 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 (HCT)  $> 49$  % и иммуно-воспалительный индекс (SII)  $> 1000$  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**

В работе проведен анализ предиктивного потенциала доступных на раннем госпитальном этапе клинико-функциональных показателей больных с ОКСбпСТ. Подтверждена ведущая роль индикаторов атерогенной дислипидемии в прогнозировании ОПКА. Выявлена взаимосвязь маркеров воспалительного ответа с вероятностью обнаружения ОПКА. Комбинированные индексы, включающие показатели КАК и липидного спектра являются информативными индикаторами интенсивности процессов атерогенеза. Выявлены диапазоны значений предикторов, которые повышают вероятность обнаружения стенозирующего поражения КА у больных с ОКС. Разработанные модели позволяют с высокой точностью прогнозировать ОПКА у больных с ОКСбпСТ до проведения инвазивной КАГ на раннем госпитальном этапе. 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.

### **Методология и методы исследования**

В соответствии с целью и задачами был разработан дизайн исследования, включающий формирование базы данных 600 больных с ОКСбпST<sup>1</sup>, подвергшихся инвазивной КАГ, анализ прогностического потенциала их клинико-функциональных показателей методами математической статистики и разработку прогностических моделей на основе методов МО. Клинико-функциональный статус больных оценивали по 90 параметрам, включающим факторы КМР, данные ЭКГ, ЭхоКГ и показатели КАК, липидного спектра и их соотношений.

Диссертационная работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта №20-37-90081<sup>2</sup>.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Алгоритм отбора предикторов, включающий определение их прогностически значимых диапазонов, пороговых значений и весовых коэффициентов, позволяет повысить вероятность обструктивного поражения коронарного русла у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST до проведения инвазивной коронарографии. Ансамбль моделей на основе многофакторной логистической регрессии, включающий 9 факторов кардиометаболического риска, демонстрировал более высокую предсказательную ценность, чем модели на основе машины опорных векторов (SVM) и случайного леса.

2. Анализ предиктивного потенциала клинико-функциональных показателей у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST указывал на отсутствие прогностической ценности индикаторов электрокардиографии для оценки степени поражения коронарных артерий. Среди эхокардиографических данных и показателей липидного обмена наибольшим предиктивным потенциалом обладали соотношение холестерина липопротеинов высокой к липопротеинам низкой плотности  $<0,3$ , глобальная продольная систолическая деформация  $<19$  % и фракция выброса левого желудочка 42–60 %. Модель на основе многофакторной логистической регрессии отличалась более высокой точностью по сравнению с моделями на основе других методов машинного обучения.

---

<sup>1</sup> 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; опубли. 15.04.2022, бюл. №4.

<sup>2</sup> Грант РФФИ № 20–37–90081 от 28.08.2020 г., тема проекта «Методы машинного обучения в предстесовой диагностике обструктивных и необструктивных поражений коронарных артерий», победитель конкурса «Аспиранты».

3. Среди показателей клинического анализа крови и их соотношений с индикаторами липидного спектра лучшим предиктивным потенциалом в отношении обструктивного коронаросклероза обладают лимфоциты  $<19\%$ , гематокрит  $>49\%$ , моноциты/холестерины липопротеинов высокой плотности  $>0,8$ , нейтрофилы/холестерины липопротеинов высокой плотности  $>5,7$  и нейтрофилы/лимфоциты  $>3$ . Интегрированная прогностическая модель обструктивного поражения коронарных артерий, структура которой включает 10 предикторов (возраст  $>55$  лет для мужчин и  $>65$  лет – для женщин, триглицериды  $\geq 1,6$  ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности/холестерин липопротеинов низкой плотности  $<0,3$ , глобальная продольная систолическая деформация  $<19\%$ , лимфоциты  $<19\%$ , окружность талии/окружность бедер  $\geq 0,9$ , окружность талии/рост  $\geq 0,69$ , фракция выброса левого желудочка  $42\text{--}60\%$ , гематокрит  $>49\%$  и иммуно-воспалительный индекс  $>1000$ ), является надежным инструментом прогнозирования обструктивных поражений коронарного русла у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST.

#### **Внедрение результатов работы в практику**

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 и валидацию прогнозных моделей МО. 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».

#### **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 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 журналы, индексируемые 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.

### **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 список включает 196 источников, из них 43 отечественных и 153 зарубежных.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Критерии включения в исследование: больные с ОКСбпСТ без доказанного некроза миокарда по результатам исследования высокочувствительного сердечного тропонина I (вч-сТnI), подвергшиеся инвазивной КАГ. Критерии исключения: пациенты с перенесенным ранее ИМ, а также пациенты, подвергшиеся чрескожному коронарному вмешательству в анамнезе; наличие обструктивного поражения ствола левой коронарной артерии. Исследование проведено по результатам анализа показателей 600 пациентов в возрасте 30–80 лет с медианой в 62 года, поступивших в 2017-2021 гг. в отделение неотложной кардиологии КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница №1» с ОКСбпСТ без доказанного некроза миокарда по результатам

исследования вч-сТнІ. Среди обследованной когорты было выделено 2 группы лиц. В 1-ю из них вошли 360 (60 %) больных, имеющих по результатам инвазивной КАГ гемодинамически значимое сужение КА ( $\geq 50$  %), во 2-ю – 240 (40 %) пациентов с необструктивным поражением КА ( $< 50$  %).

Оценку риска летального исхода в стационаре выполняли с помощью шкалы GRACE. Низкий риск имел место у 40 % больных, умеренный – у 55 % и высокий – у 5 %. Клинико-функциональный статус больных до проведения инвазивной КАГ оценивали по 90 показателям, содержащих социально-демографические, антропометрические, клинико-лабораторные данные, показатели ЭКГ и ЭхоКГ. По результатам биохимического обследования определяли уровни глюкозы, креатинина, С-реактивного белка, общего ХС (ОХС), ХС ЛВП, ХС ЛНП и ТГ. По результатам КАК определяли содержание гемоглобина (Hb), эритроцитов (RBC), лейкоцитов (WBC), NEUT, LYM, MON, тромбоцитов (PLT), скорость оседания RBC (СОЭ), НСТ, тромбоцитрит, средний объем RBC, среднее содержание Hb в RBC, среднюю концентрацию Hb в эритроцитарной массе, ширину распределения RBC, средний объем PLT, ширину распределения PLT. Рассчитывали соотношения NEUT/LYM, PLT/LYM, MON/ХС ЛВП, NEUT/ХС ЛВП, ХС ЛВП/ХС ЛНП, LYM/ХС ЛВП. Вычисляли SPI по формуле  $PLT * (NEUT/LYM)$ . Метаболический индекс (МИ) рассчитывали по формуле:  $TG/ХС ЛВП$ . Индексы висцерального ожирения (ИВО), продукта накопления липидов (ИПНЛ) и атерогенности (ИА) осуществляли по общепринятым формулам (Шальнова С.А. и соавт., 2018; Yang Y.L. et al., 2020). По результатам ЭКГ оценивали продолжительности интервалов PQ, QT, QRS, амплитуды зубцов R в стандартных отведениях, наличия депрессии сегмента ST  $\geq 0,1$  мВ в 2-х и более смежных отведениях, его элевации  $\geq 0,1$  мВ в отведении aVR, инверсии зубца T в грудных отведениях, наличия двухфазного зубца T с начальной положительной фазой в V<sub>1</sub>-V<sub>6</sub>. Рассчитывали индексы Соколова-Лайона, Левиса, корнельское произведение. По данным ЭхоКГ определяли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), индекс относительной толщины (ИОТ) задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Выделяли группы с нормальной геометрией сердца (ИММЛЖ  $\leq 115$  г/м<sup>2</sup> и ИОТ  $< 0,42$ ), концентрическим ремоделированием (ИММЛЖ  $\leq 115$  г/м<sup>2</sup>, ИОТ  $> 0,42$ ), концентрической гипертрофией (ИММЛЖ  $> 115$  г/м<sup>2</sup>, ИОТ  $> 0,42$ ) и эксцентрической гипертрофией (ИММЛЖ  $> 115$  г/м<sup>2</sup> и ИОТ  $< 0,42$ ). 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. ГПСД ЛЖ оценивалось по методу спекл-трекинг. Дизайн исследования состоял из 5 этапов (рисунок 1). На первом этапе осуществлялся сбор данных пациентов. На втором этапе на основе методов статистического анализа проводился отбор предикторов. С помощью однофакторной ЛР

оценивали степень влияния отдельных факторов на конечную точку исследования. На третьем этапе среди выделенных потенциальных предикторов определяли пороговые значения. Целью четвертого этапа была разработка и валидация многофакторных моделей ОПКА с помощью методов МО: МЛР, SVM, случайный лес (СЛ), искусственные нейронные сети (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. 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.



Рисунок 1 – Схема дизайна исследования

### Результаты исследования

#### *Оценка предиктивного потенциала факторов КМР и их значение в прогнозировании ОПКА*

В настоящем исследовании у 40% больных с ОКСбпСТ при проведении инвазивной КАГ не было обнаружено гемодинамически значимых поражений КА, что побудило авторов к оценке предиктивного потенциала факторов КМР для прогнозирования ОПКА. Поводом для такого анализа служили известные представления о ключевой роли этих факторов в патогенезе коронарного атеросклероза (Шляхто Е.В. и соавт., 2016). К наиболее “агрессивным” факторам КМР, ассоциированных с ИБС, относят дислипидемию, абдоминальное ожирение, гиперурикемию, гипергликемию, инсулинорезистентность. КА являются одной из основных мишеней для реализации этих факторов.

Анализ факторов КМР в группах больных с ОПКА и без обструктивного коронаросклероза показал наличие статистически значимых различий по 15 параметрам. При этом максимальный уровень достоверности фиксировался у показателей гендерной принадлежности (мужской пол), ХС ЛВП, ИА и креатинина ( $p < 0,0001$ ). При построении однофакторных моделей ЛР с расчетом весовых коэффициентов их наибольшие значения 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 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 (0,5). Определение пороговых значений с помощью однофакторной ЛР позволили выделить возрастные диапазоны у мужчин ( $\geq 55$  лет) и у женщин ( $\geq 65$  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 ОПКА возрастала в 3 раза ( $p=0,025$ ). Увеличение ОТ/рост  $\geq 0,69$  (ОШ=5,7,  $p=0,025$ ) и ОТ/ОБ  $\geq 0,9$  (ОШ=2,9,  $p=0,0017$ ) также увеличивали вероятность ОПКА. 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  $\geq 1,5$  (ОШ=1,75,  $p=0,009$ ), ИПНЛ  $\geq 38,5$  см\*ммоль/л (ОШ=2,7,  $p=0,003$ ) и ИА  $\geq 3,4$  (ОШ=2,0,  $p=0,0006$ ). Риск ОПКА повышался при концентрации в сыворотке крови МК  $\geq 356$  мкмоль/л (ОШ=2,2,  $p=0,0008$ ) и креатинина  $\geq 87$  мкмоль/мл у мужчин и  $\geq 94$  мкмоль/л – у женщин (ОШ=2,6,  $p < 0,0001$ ).

На основе методов МЛР, СЛ и SVM были разработаны прогностические модели ОПКА. Прогностический алгоритм на основе ансамбля моделей МЛР имел оптимальное соотношение метрик качества: AUC – 0,82, Ac – 0,73, Se – 0,75 и Sp – 0,75 (таблица 1). Он включал комбинацию из 10 прогностических алгоритмов. Точность моделей на основе SVM и СЛ была ниже.

Таблица 1 – Оценка метрик качества ансамбля моделей ОПКА

	МЛР				SVM				СЛ			
	Ac	Se	AUC	Sp	Ac	Se	AUC	Sp	Ac	Se	AUC	Sp
Ансамбль моделей (ОХС* + ХС ЛНП* + ОТ/ОБ* + ОТ/рост* + ИА* + ИПНЛ* + МК* + ХС ЛВП + МИ)	<b>0,73</b>	<b>0,75</b>	<b>0,82</b>	<b>0,73</b>	0,65	0,64	0,74	0,68	0,70	0,70	0,77	0,69

Примечания: \* – обозначены значения показателей в категориальной форме. Сокращения: ИА – индекс атерогенности; ИПНЛ – индекс продукта накопления липидов; 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; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; Ac – точность; Se – чувствительность; Sp – специфичность; AUC – площадь под ROC-кривой; SVM – метод опорных векторов.

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) отличаются от изолированных индикаторов липидного обмена более надежной взаимосвязью с поражением КА (Amato M.C. et al., 2010). В другой работе были представлены данные о том, что ИБС имеет более тесные ассоциации с ОТ/рост и ИВО, чем с ИПНЛ (Шальнова С.А. и соавт., 2018). В нашей работе предиктивный потенциал ОТ/ОБ преобладал над аналогичным ресурсом других антропометрических индексов. Инсулинорезистентность является одним из ведущих патогенетических факторов атеросклеротического ремоделирования артериального русла. К суррогатным маркерам этого синдрома относят МИ, выраженный отношением ТГ/ХС ЛВП (Yazici D. et al., 2017), который в нашем исследовании демонстрировал значимый предиктивный потенциал. В большинстве публикаций указывается на взаимосвязь ИБС с гиперурикемией, которая является одним из информативных индикаторов КМР (Biscaglia S. et al., 2016). В нашей работе концентрация МК  $\geq 356$  мкмоль/л в 2,2 раза повышала вероятность верификации гемодинамически значимых поражений КА. Дисбаланс липидного спектра с повышенной концентрацией ХС ЛНП и снижением уровня ХС ЛВП имеет доказанные причинно-следственные связи с атеросклеротическим ремоделированием КА (Mach F. et al., 2019). В настоящем исследовании прогностическая ценность липидных показателей для определения степени атеросклеротической нагруженности КА подтвердилась.

*Электрокардиографические, эхокардиографические и липидные показатели в прогнозировании ОПКА у больных с ОКСбпСТ*

При анализе предиктивного потенциала ЭКГ и ЭхоКГ данных статистически значимыми были показатели ИММЛЖ ( $p=0,007$ ), КСО ( $p=0,009$ ), КДО ( $p=0,02$ ), КСИ ( $p=0,008$ ), КДИ ( $p=0,008$ ), ФВ ЛЖ ( $p=0,047$ ) и ГПСД ЛЖ ( $p=0,035$ ). Их прогностический потенциал был уточнен расчётом весовых коэффициентов с помощью однофакторной логистической регрессии. Наибольшие значения весовых коэффициентов ассоциировались с показателем КСО (3,8) и КСИ (3,34). Определение пороговых значений ранее отобранных показателей с помощью однофакторной ЛР позволили выделить диапазоны, принадлежность к которым повышала вероятность ОПКА. У мужчин с КСО ЛЖ  $\geq 58$  мл и у женщин –  $\geq 51$  мл вероятность обнаружения ОПКА возрастала более чем в 2 раза ( $p=0,008$ ). Увеличение КДР ЛЖ  $\geq 54$  мм также повышало вероятность ОПКА вне зависимости от гендерной принадлежности обследуемых (ОШ=2,1,  $p=0,007$ ). При КДИ  $\geq 76$  мл/м<sup>2</sup> риск ОПКА возрастал в 2,5 раза ( $p=0,007$ ), а при КСИ  $\geq 31,2$  мл/м<sup>2</sup> – в 2,6 раза ( $p=0,01$ ). Риск ОПКА повышался при снижении ГПСД ЛЖ  $\leq 19$  % (ОШ=2,3,  $p=0,027$ ) и увеличении ИММЛЖ  $\geq 115$  г/м<sup>2</sup> у мужчин и  $\geq 105$  г/м<sup>2</sup> – у женщин (ОШ=1,7,  $p=0,009$ ).

Построение моделей ОПКА проводили на основе методов МЛР, СГБ и ИНС. Максимальный подъем метрик качества фиксировался в модели МЛР при комбинации 4-х категориальных признаков: ФВ ЛЖ, ГПСД ЛЖ, ХС ЛНП и возраста (AUC – 0,81) (таблица 2). Предсказательная ценность моделей на основе других методов была ниже.

Таблица 2 – Оценка точности прогностических моделей ОПКА

Модель	МЛР				СГБ				ИНС			
	Ac	Se	AUC	Sp	Ac	Se	AUC	Sp	Ac	Se	AUC	Sp
ФВ ЛЖ* + ГПСД ЛЖ* + ХС ЛНП* + возраст*	<b>0,74</b>	<b>0,75</b>	<b>0,81</b>	<b>0,74</b>	0,72	0,72	0,80	0,74	0,69	0,69	0,79	0,70

Примечания: \* – обозначены значения показателей в категориальной форме. Сокращения: ГПСД – глобальная продольная систолическая деформация; ИНС – искусственные нейронные сети; ЛЖ – левый желудочек; МЛР – многофакторная логистическая регрессия; СГБ – стохастический градиентный бустинг; ФВ – фракция выброса; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; Ac – accuracy (точность), AUC – площадь под ROC кривой, Se – sensitivity (чувствительность), Sp – specificity (специфичность).

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 (Саушкин В.В. и соавт., 2019). 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 (Moustafa S. Et al., 2018; Liou K. Et al., 2016; Schroeder J. Et al., 2015). В нашем исследовании показатель ГПСД ЛЖ на всех этапах отбора предикторов обладал статистической и прогностической значимостью и вошел в прогнозную модель ОПКА с пороговым значением <19 % (AUC=0,85). Необходимо отметить, что, несмотря на ключевое значение ЭКГ в диагностике ОКС, ни один из ее показателей не обладал достаточной прогностической ценностью в предсказании ОПКА.

*Оценка предиктивного потенциала показателей клинического анализа крови и их соотношений с индикаторами липидного обмена для прогнозирования ОПКА*

Одним из решений задачи совершенствования технологий предстесовой диагностики ОПКА является оценка предиктивного потенциала доступных в повседневной клинической

практике клинико-лабораторных данных. Ранее была показана прогностическая ценность отдельных показателей КАК для оценки кардиоваскулярного риска в различных популяциях, в том числе среди больных с ОКС (Чаулин А.М. и соавт., 2020; Qiu Z. Et al., 2020). Данный подход базировался на известных представлениях о роли форменных элементов крови в реализации типовых патологических процессов, участвующих в атеросклеротическом ремоделировании КА (Мамедова В.Г. и соавт., 2020; Yang Y.L. et al., 2020). Установлена, в частности, взаимосвязь между содержанием в крови WBC, шириной распределения RBC, средним объемом PLT с неблагоприятными исходами ИБС (Чаулин А.М. и соавт., 2020; Naybar H. Et al., 2019). Показана прогностическая эффективность соотношения NEUT/ХС ЛВП для стратификации риска смертности у больных ОКС на 6-месячном горизонте наблюдения (Ozgeyik M. Et al. 2021). При хронической ИБС отношение MON/ХС ЛВП являлось независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая острый ИМ и НС (Zhang Y. Et al., 2016). SII имел преимущество перед традиционными факторами риска для прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС после чрескожных коронарных вмешательств (Yang Y.-L., et al., 2020). Вместе с тем, имеются лишь единичные работы, в которых анализируется прогностический потенциал клинико-лабораторных показателей для прогнозирования ОПКА у больных с ОКСбпСТ.

При анализе показателей КАК и их соотношений с индикаторами липидного спектра в группах сравнения максимальный уровень статистической значимости фиксировался у соотношений NEUT/ХС ЛВП и ХС ЛВП/ХС ЛНП ( $p < 0,0001$ ). Высокой степенью достоверности отличались показатели WBC и NEUT ( $p = 0,0002$ ), MON/ХС ЛВП ( $p = 0,0002$ ). Статически значимые межгрупповые различия ассоциировались также с процентным содержанием в крови LYM ( $p = 0,01$ ) и NEUT ( $p = 0,03$ ), отношением NEUT/LYM ( $p = 0,02$ ) и SII ( $p = 0,02$ ).

С помощью однофакторной ЛР среди ранее отобранных показателей выделяли их пороговые значения. Так, у больных с  $WBC > 10 \times 10^9/л$  вероятность обнаружения стенозирующего поражения КА возрастала более чем в 2 раза ( $p = 0,004$ ), а содержание  $MON > 0,63 \times 10^9/л$  повышало риск ОПКА в 3,2 раза ( $p < 0,0001$ ). При увеличении уровня NEUT  $> 6,3 \times 10^9/л$  вероятность ОПКА возрастала в 2,3 раза ( $p = 0,009$ ), а при снижении LYM  $< 19\%$  – в 2,8 раза ( $p = 0,009$ ). Аналогичные значения ОШ были связаны с соотношением ХС ЛВП/ХС ЛНП  $< 0,3$  (ОШ=2,5,  $p < 0,0001$ ). Риск ОПКА существенно возрастал при увеличении MON/ХС ЛВП  $> 0,8$  (ОШ=3,6,  $p = 0,001$ ), NEUT/ХС ЛВП  $> 5,7$  (ОШ=3,7,  $p = 0,0007$ ), LYM/ХС ЛВП  $> 1,7$  (ОШ=2,4,  $p = 0,002$ ) и SII  $\geq 1000$  (ОШ=2,8,  $p = 0,02$ ).

На основе метода МЛР были разработаны прогностические модели ОПКА. Максимальный подъем метрик качества фиксировался при комбинации 8 признаков: возраст  $> 55$  лет для мужчин и

>65 лет – для женщин, ХС ЛВП/ХС ЛНП <0,3, SII  $\geq$ 1000, LYM <19 %, НСТ >49 %, MON/ХС ЛВП >0,8, NEUT/ХС ЛВП >5,7 и NEUT/LYM >3 (AUC – 0,80) (таблица 3).

Таблица 3 – Оценка точности прогностической модели ОПКА

Предикторы	МЛР			
	Ac	Se	AUC	Sp
Возраст* + ХС ЛВП/ХС ЛНП* + SII* + 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; 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); SII – иммуно-воспалительный индекс (systemic immune-inflammation index); Sp – specificity (специфичность).

Показатели КАК и липидного спектра относятся к наиболее доступным индикаторам функционально-метаболического статуса больных ИБС, которые могут быть получены в условиях типовой клинико-диагностической лаборатории. Оценка их предиктивной ценности все чаще используется для прогностических исследований в клинической медицине. В настоящей работе на основе комплексного анализа данных КАК и их индексированных значений с показателями липидного спектра осуществлен отбор потенциальных предикторов для прогнозирования 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).

Таким образом, было показано, что прогностические алгоритмы ОПКА у больных с ОКСбпСТ, разработанные на основе факторов КМР, данных ЭхоКГ, показателей КАК, их соотношений с липидными показателями и использования современных методов МО, обладают различной предсказательной ценностью. Прогностическая точность разработанных моделей увеличивалась при включении в их структуру показателя возраст относительно гендерной принадлежности и индикаторов липидного обмена. Модели на основе МЛР демонстрировали наиболее высокие метрики качества по сравнению с другими моделями.

#### *Интегрированная модель для прогнозирования ОПКА*

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. Максимальный подъем метрик качества фиксировался в модели при комбинации 10 категориальных признаков: возраст >55 лет для мужчин и >65 лет - для женщин, ТГ  $\geq 1,6$  ммоль/л, ХС ЛВП/ХС ЛНП  $< 0,3$ , ГПСД ЛЖ  $< 19\%$ , LYM  $< 19\%$ , ОТ/ОБ  $\geq 0,9$ , ОТ/рост  $\geq 0,69$ , ФВ ЛЖ 42–60 %, НСТ  $> 49\%$ , СИ  $> 1000$  (таблица 4). Эта модель имела наилучшее соотношение критериев качества: AUC – 0,85, Ac – 0,79, Se – 0,79 и Sp – 0,83. Прогностические алгоритмы с комбинацией других предикторов, обладали меньшей прогностической ценностью. Наибольший вклад в прогностическую точность ОПКА ассоциировался с показателем ХС ЛВП/ХС ЛНП  $< 0,3$  (33%) (рисунок 2).

Таблица 4 – Оценка точности интегрированной прогностической модели

Комбинация предикторов	МЛР			
	Ac	Se	AUC	Sp
Возраст* + ТГ* + ХС ЛВП/ХС ЛНП* + ГПСД ЛЖ* + LYM* + ОТ/ОБ* + ОТ/рост* + ФВ ЛЖ* + НСТ* + СИ*	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; ОТ – окружность талии; 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); СИ – иммуно-воспалительный индекс (systemic immune-inflammation index); Sp – specificity (специфичность).

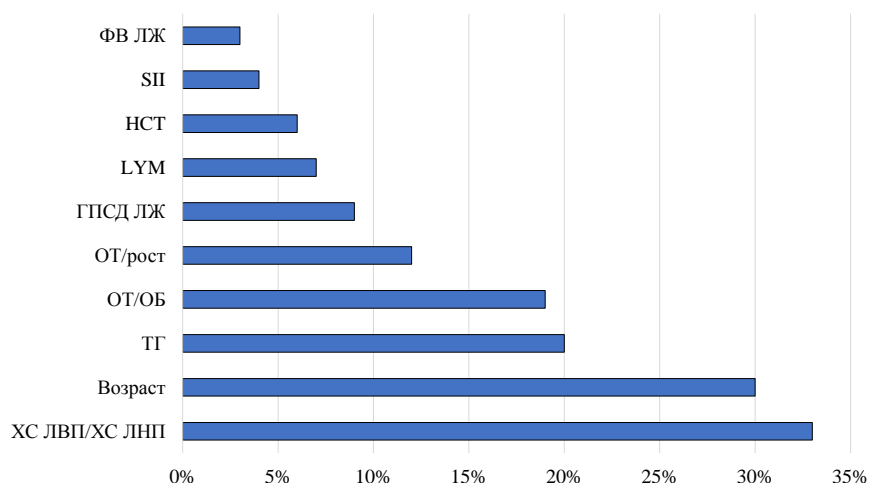


Рисунок 2 – Относительный вклад отдельных предикторов интегрированной модели

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.

## ВЫВОДЫ

1. На основе комплексного анализа клинико-функциональных показателей больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST разработан многоступенчатый алгоритм отбора предикторов для прогнозирования обструктивного поражения коронарных артерий. 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 коронарных артерий с использованием современных методов машинного обучения.

2. Предсказательная ценность соотношения окружности талии/окружности бедер преобладала над аналогичным ресурсом других антропометрических параметров. Метаболический индекс (триглицериды/холестерины липопротеинов высокой плотности) демонстрировал значимый предиктивный потенциал, а концентрация мочевой кислоты  $\geq 356$  мкмоль/л более чем в 2 раза повышала вероятность гемодинамически значимых поражений коронарных артерий. Ансамбль моделей на основе многофакторной логистической регрессии, включающий 9 факторов кардиометаболического риска (общий холестерин  $\geq 5,9$  ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности  $> 3,5$  ммоль/л, окружность талии/окружность бедер  $\geq 0,9$ , окружность талии/рост  $\geq 0,69$ , индекс атерогенности  $\geq 3,4$ , индекс продукта накопления липидов  $\geq 38,5$  см\*ммоль/л, мочевая кислота  $\geq 356$  мкмоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности и метаболический индекс), обладал более высокой точностью (AUC 0,82) для прогнозирования обструктивного поражения коронарных артерий по сравнению с другими моделями.

3. Статистический анализ показателей эхокардиографии демонстрировал, что у больных с обструктивным коронаросклерозом по сравнению с пациентами без стенотических поражений коронарных артерий имеет место увеличение объемных и линейных индикаторов левого желудочка на фоне сохраненной, но достоверно меньшей фракции выброса. Показатель глобальной продольной деформации левого желудочка с пороговым значением  $< 19$  % обладал значимым предиктивным потенциалом. Несмотря на ключевое значение электрокардиографии в диагностике острого коронарного синдрома, ни один из ее показателей не имел прогностической ценности. Лучшая прогностическая модель прогнозирования обструктивного поражения коронарных артерий была разработана на основе многофакторной логистической регрессии и включала 4 предиктора: фракция выброса левого желудочка 42–60 %, глобальная систолическая деформация левого желудочка  $< 19$  %, холестерин липопротеинов низкой плотности  $> 3,5$  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 значимых поражений коронарного русла. Наибольшей предиктивной ценностью обладали моноциты, лимфоциты, гематокрит и соотношение нейтрофилы/лимфоциты. При разработке алгоритмов обструктивного поражения коронарных артерий метрики качества лучшей прогностической модели на основе многофакторной логистической регрессии составили: AUC – 0,80, чувствительность – 0,78 и специфичность – 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, соотношение холестерина липопротеинов высокой плотности к липопротеинам низкой плотности <0,3, моноциты/холестерин липопротеинов высокой плотности >0,8, нейтрофилы/холестерин липопротеинов высокой плотности >5,7 и нейтрофилы/лимфоциты >3.

5. Комплексный анализ клинико-функциональных показателей больных с острым коронарным синдромом 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, триглицериды  $\geq 1,6$  ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности/холестерин липопротеинов низкой плотности <0,3, глобальная систолическая деформация левого желудочка <19 %, лимфоциты <19 %, окружность талии/окружность бедер  $\geq 0,9$ , окружность талии/рост  $\geq 0,69$ , фракция выброса левого желудочка 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 коронарных артерий ассоциировался с показателем холестерина липопротеинов высокой плотности/холестерин липопротеинов низкой плотности <0,3 (33%).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Разработанный алгоритм отбора предикторов обструктивного поражения коронарных артерий позволяет верифицировать у больных с острым коронарным синдромом 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 острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на раннем госпитальном этапе в условиях первичных сосудистых отделений и региональных сосудистых центров.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Перспективы дальнейших исследований в данной области связаны с совершенствованием прогностических моделей за счет расширения объема выборки и методов машинного обучения. Кроме того, существует необходимость проведения внешней валидации моделей прогнозирования обструктивного поражения коронарных артерий на независимых выборках. Исследования в этом направлении будут продолжены.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК, а также представленных в международной наукометрической БД «Scopus»**

1. Циванюк М.М. Вазоспастическая стенокардия: патофизиологические детерминанты и клиническое значение / Гельцер Б.И., **Циванюк М.М.**, Котельников В.Н., Карпов Р.С. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 99–105.

2. Циванюк М.М. Методы машинного обучения в оценке предтестовой вероятности обструктивных и необструктивных поражений коронарного русла / Гельцер Б.И., **Циванюк М.М.**, Шахгельдян К.И., Рублев В.Ю. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 5. – С. 99–105.

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

4. Циванюк М.М. Инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарного русла / **Циванюк М.М.**, Гельцер Б.И. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2021. – № 2. – С. 93–95.

5. Циванюк М.М. Факторы кардиометаболического риска в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / Гельцер Б.И., **Циванюк М.М.**, Шахгельдян К.И., Емцева Е.Д., Вишневецкий А.А. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 11. – С. 94–101.

6. Циванюк М.М. Машинное обучение в прогнозировании ближайших и отдаленных результатов реваскуляризации миокарда: систематический обзор / Гельцер Б.И., Рублев В.Ю.,

**Циванюк М.М.**, Шахгельдян К.И. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 8. – С. 115–124.

7. Циванюк М.М. Особенности диагностики и течения ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста: клинический случай / Родионова Л.В., Швецова Е.Н., **Циванюк М.М.**, Павлов А.В., Шевчук Н.В., Родионова Л.В. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2021. – № 4. – С. 95–97.

8. Циванюк М.М. Электрокардиографические, эхокардиографические и липидные показатели в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / **Циванюк М.М.**, Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Емцева Е.Д., Завалин Г.С., Шекунова О.И. // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 6. – С. 77–85.

9. Циванюк М.М. Показатели клинического анализа крови, липидного спектра и их соотношений в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема ST / **Циванюк М.М.**, Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Вишнеvский А.А., Шекунова О.И. // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 8. – С. 66–74.

10. Tsivanyuk M. Machine Learning for Assessment of Cardiometabolic Risk Factors Predictive Potential and Prediction of Obstructive Coronary Arteries Lesions / Shakhgeldyan K., Geltser B., Rublev V., Vishnevskiy A., Emtseva E., **Tsivanyuk M.** // Artificial Intelligence / ed. Kovalev S.M., Kuznetsov S.O., Panov A.I. Cham: Springer International Publishing. – 2021. – P. 102–116. ISBN 978-3-030-86854-3.

### **Материалы конференций**

11. Циванюк М.М. Анализ предиктивного потенциала факторов кардиометаболического риска и прогнозирование обструктивного поражения коронарных артерий у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / **Циванюк М.М.**, Гельцер Б.И. // Атеросклероз. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 49.

12. Циванюк М.М. Методы машинного обучения в оценке предтестовой вероятности обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом / **Циванюк М.М.**, Рублев В.Ю., Гельцер Б.И. // Кардиологический вестник. Спецвыпуск. – 2021. – Т. 16, № 2–2. – С. 89.

13. Циванюк М.М. Алгоритмы машинного обучения для прогнозирования внутригоспитальной летальности у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования / Рублев В.Ю., **Циванюк М.М.**, Гельцер Б.И. // Кардиологический вестник. Спецвыпуск. – 2021. – Т. 16, № 2–2. – С. 103–104.

14. Tsivanyuk M. Machine learning prediction models for in-hospital mortality after isolated on-pump coronary artery bypass grafting / Rublev V., Geltser B., Shakhgeldyan K., **Tsivanyuk M.** // CHEST. – 2022. – Vol. 161. – Issue 6, A20. DOI: 10.1016/j.chest.2021.12.052.

15. Tsivanyuk M. Machine learning prediction models for atrial fibrillation after isolated on-pump coronary artery bypass grafting / Rublev V., Geltser B., Shakhgeldyan K., **Tsivanyuk M.** // CHEST. — 2022. — Volume 161. — Issue 6, A24. DOI: 10.1016/j.chest.2021.12.056.

16. Tsivanyuk M. Predictive potential of cardiometabolic risk factors for obstructive coronary artery disease pre-test probability assessment / **Tsivanyuk M.**, Geltser B., Rublev V. [et al.] // CHEST. — 2022. — Volume 161. — Issue 6, A50. DOI: 10.1016/j.chest.2021.12.081.

17. **Циванюк М.М.** Предтестовая верификация обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом // Сборник материалов Дальневосточной конференции молодых ученых «Медицина будущего». Владивосток: Изд-во ДВФУ, 2022. – С. 107–109. ISBN 978-5-7444-5302-2.

18. Циванюк М.М. Оценка предиктивного потенциала электрокардиографических, эхокардиографических и липидных показателей для прогнозирования обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом / **Циванюк М.М.**, Гельцер Б.И. // Российский национальный конгресс кардиологов. Сборник материалов. Казань, 29 сентября – 1 октября 2022 г. — С. 516.

#### **Свидетельства о регистрации**

19. Свидетельство о государственной регистрации базы данных RU 2022620797 (Российская Федерация): «Прогностическая оценка обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST»: № заявки 2022620608, дата поступления 01.04.2022; дата государственной регистрации в Реестре баз данных 15.04.2022, Бюл. № 4 / **Циванюк М.М.**, Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И.; правообладатель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» – объем 983 КБ.

20. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU 2022619434 (Российская Федерация): «Программа диагностики предтестовой вероятности обструктивного поражения коронарных артерий у больных с подозрением на ишемическую болезнь сердца»: № заявки 2022618232, дата поступления 04.05.2022; дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 20.05.2022 / Гельцер Б.И., **Циванюк М.М.**, Шахгельдян К.И., Емцева Е.Д., Вишневский А.А., Завалин Г.С.; правообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Владивостокский государственный университет экономики и сервиса» – объем 246 КБ.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

вч-сТнI	– высокочувствительный сердечный тропонин I
ГПСД	– глобальная продольная деформация
КАГ	– коронарография
КАК	– клинический анализ крови
КМР	– кардиометаболический риск
ЛЖ	– левый желудочек
ЛР	– логистическая регрессия
МИ	– метаболический индекс
МЛР	– многофакторная логистическая регрессия
МО	– машинное обучение
ОБ	– окружность бедер
ОКСбпST	– острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ОПКА	– обструктивное поражение коронарных артерий
ОТ	– окружность талии
ОХС	– общий холестерин
ОШ	– отношение шансов
СГБ	– стохастический градиентный бустинг
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СЛ	– случайный лес
ТГ	– триглицериды
ФВ	– фракция выброса
ХС ЛВП	– холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛНП	– холестерин липопротеинов низкой плотности
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
Ac	– точность (accuracy)
AUC	– площадь под ROC-кривой
HCT	– гематокрит
LYM	– лимфоциты
MON	– моноциты
NEUT	– нейтрофилы
PLT	– тромбоциты
Se	– чувствительность (sensitivity)
SI	– иммуно-воспалительный индекс
Sp	– специфичность (specificity)
SVM	– машина опорных векторов (support vector machine)
WBC	– лейкоциты

*Научное издание*

**Циванюк Михаил Михайлович**

**Прогностическая оценка обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

---

Подписано в печать 10.07.2023. Формат 60×90/16.

Усл. печ. л. 1,37. Уч.-изд. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ № \_\_.

---