

## Методы машинного обучения в оценке предтестовой вероятности обструктивных и необструктивных поражений коронарного русла

Гельцер Б. И.<sup>1</sup>, Циванюк М. М.<sup>1</sup>, Шахгельдян К. И.<sup>1,2</sup>, Рублев В. Ю.<sup>1</sup>

В обзоре представлен анализ научной литературы по результатам использования методов машинного обучения (МО) для оценки предтестовой вероятности (ПТВ) обструктивных (ОПКА) и необструктивных (НПКА) поражений коронарных артерий (КА) у больных с различными клиническими вариантами ишемической болезни сердца. Приведены данные о высокой распространенности НПКА среди лиц, направляемых на инвазивную коронарографию (КАГ), что послужило поводом для разработки моделей и алгоритмов на основе методов МО для использования в качестве дополнительных инструментов ПТВ, позволяющих прогнозировать анатомический статус КА до проведения КАГ. Применение современных технологий моделирования обладает большим потенциалом в верификации НПКА и ОПКА. Подчеркивается, что 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.

**Ключевые слова:** предтестовая вероятность, машинное обучение, поражение коронарных артерий.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ в рамках научных проектов № 18-29-03131, № 19-29-01077.

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, Школа биомедицины, Владивосток; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Владивостокский государственный университет экономики и сервиса, Институт информационных технологий, Владивосток, Россия.

Гельцер Б. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор департамента клинической медицины школы биомедицины, ORCID: 0000-0002-9250-557X, Циванюк М. М.\* — аспирант школы биомедицины, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, кардиолог, ORCID: 0000-0003-3545-3862, Шахгельдян К. И. — доктор технических наук, доцент, директор

института Информационных технологий; зав. лабораторией анализа больших данных в биомедицине и здравоохранении школы биомедицины, ORCID: 0000-0002-4539-685X, Рублев В. Ю. — аспирант школы биомедицины, сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-7620-4454.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): m\_tsivanyuk@list.ru

АГ — артериальная гипертензия, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КА — коронарная артерия, КАГ — коронарография, МАП — меметический алгоритм на основе паттернов, МО — машинное обучение, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НПКА — неструктивное поражение коронарных артерий, ОА — огибающая артерия, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОКСнST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОПКА — обструктивное поражение коронарных артерий, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, ПТВ — предтестовая вероятность, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, DF — Diamond-Forrester, FRS — Framingham Risk Score, SVM — метод опорных векторов.

**Рукопись получена** 09.03.2020

**Рецензия получена** 23.03.2020

**Принята к публикации** 15.04.2020



**Для цитирования:** Гельцер Б. И., Циванюк М. М., Шахгельдян К. И., Рублев В. Ю. Методы машинного обучения в оценке предтестовой вероятности обструктивных и необструктивных поражений коронарного русла. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3802. doi:10.15829/1560-4071-2020-3802

## Machine learning for assessing the pretest probability of obstructive and non-obstructive coronary artery disease

Geltser B. I., Tsivanyuk M. M.<sup>1</sup>, Shakhgelydyan K. I.<sup>1,2</sup>, Rublev V. Yu.<sup>1</sup>

The review presents an analysis of publications on use of machine learning (ML) to assess the pretest probability of obstructive and non-obstructive coronary artery disease (CAD). Data on the high prevalence of non-obstructive CAD among patients referred for coronary angiography are presented, which served as a reason for the development of ML-based models for pretest assessment of coronary anatomy. The use of modern modeling technologies has great potential in verification of obstructive and non-obstructive CAD. It is emphasized that the improvement of prognostic models and their practical implementation is an important element of medical decision making and should be carried out with interdisciplinary cooperation of clinicians and information technology specialists.

**Key words:** pre-test probability, machine learning, coronary artery disease.

**Relationships and activities.** The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (№ 18-29-03131, № 19-29-01077).

<sup>1</sup>Far Eastern Federal University, School of Biomedicine, Vladivostok; <sup>2</sup>Vladivostok State University of Economics and Service, Institute of Information Technologies, Vladivostok, Russia.

Geltser B. I. ORCID: 0000-0002-9250-557X, Tsivanyuk M. M.\* ORCID: 0000-0003-3545-3862, Shakhgelydyan K. I. ORCID: 0000-0002-4539-685X, Rublev V. Yu. ORCID: 0000-0001-7620-4454.

**Received:** 09.03.2020 **Revision Received:** 23.03.2020 **Accepted:** 15.04.2020

**For citation:** Geltser B. I., Tsivanyuk M. M., Shakhgelydyan K. I., Rublev V. Yu. Machine learning for assessing the pretest probability of obstructive and non-obstructive coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3802. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3802

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из основных причин смертности в мире и тяжелым экономическим бременем для государства и общества. По оценке Всемирной организации здравоохранения в 2016г смертельные исходы >9,4 млн человек были связаны с ИБС, что составило ~16,5% от всех смертей в мире [1]. Именно поэтому внимание экспертного сообщества сосредоточено на совершенствовании технологий ранней диагностики данного заболевания. Коронароангиография (КАГ) является “золотым стандартом” диагностики ИБС, позволяющим объективно определить функционально-анатомический статус коронарного русла и показания для чрескожных коронарных вмешательств или коронарного шунтирования. За последнее десятилетие в Российской Федерации отмечен существенный рост использования хирургических технологий восстановления коронарного кровотока, что позволило увеличить продолжительность и качество жизни больных. Вместе с тем подчеркивается, что увеличение частоты применения различных методов реваскуляризации миокарда должно сопровождаться повышением требований к отбору больных для их проведения [2]. Потому необходимо отметить, что в последние годы появляется все больше публикаций, указывающих на рост среди больных с подозрением на ИБС числа лиц без обструктивного поражения коронарных артерий (ОПКА). В работе Сумина А. Н. (2017) приведены статистические данные о частоте выявления обструктивных и необструктивных поражений коронарного русла. Так, в российском исследовании пограничные и гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий (КА) у больных с клиническими признаками стабильной ИБС по результатам КАГ были выявлены только в 40% случаев. Согласно данным национального регистра США при проведении инвазивной КАГ необструктивные поражения КА (НПКА) были выявлены у 58% больных с подозрением на ИБС. По результатам бразильского исследования ОПКА диагностированы в 24% случаях, а в когортах пациентов Финляндии и Швейцарии — в 43% и 68%, соответственно [3]. Результаты проведенного в 2016г метаанализа демонстрировали отсутствие стенозирующего коронарного атеросклероза у 67% больных со стабильной стенокардией, а среди пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST (ОКСбпST) — в 13% случаев [4]. По данным крупных зарубежных регистров было показано, что распространенность НПКА при различных клинических вариантах инфаркта миокарда (ИМ) составляет от 5% до 25% [5]. Так, при анализе результатов КАГ 2442 пациентов с ОКСбпST и повышенным уровнем высокочувствительных сердечных тропонинов НПКА фиксировалось в 8,8% случаев [6]. В этих случаях

независимыми предикторами гемодинамически незначимых стенозов были хроническая болезнь почек и женский пол. По данным ряда авторов, ОКС на фоне интактных КА обычно регистрируется у женщин молодого или среднего возраста, а у мужчин аналогичной возрастной группы ОКС чаще ассоциируется с ОПКА [7]. ИМ с НПКА может иллюстрироваться как подъемом сегмента ST (ИМпST), так и его отсутствием (ИМбпST) вне зависимости от основной причины развития заболевания. У женщин с ИМбпST и ИМпST вероятность обнаружения НПКА была одинаковой, а среди мужчин НПКА чаще фиксировались при ИМпST. Таким образом, несмотря на постоянное совершенствование алгоритмов диагностики ИБС большинство авторов фиксирует достаточно высокий уровень выявления НПКА среди лиц, направляемых на КАГ, что по их мнению указывает на нерациональное использование ресурсов здравоохранения [8-10]. Кроме того, пациенты, не имеющие достаточных показаний для ее проведения, подвергаются неоправданному риску инвазивной процедуры. Несмотря на низкую частоту осложнений, проведение КАГ сопряжено с определенным риском. Известно, что КАГ является причиной летального исхода у 0,1-0,14% больных [11]. КАГ-ассоциированный ИМ диагностируется в 0,06-0,07% случаев, а цереброваскулярные осложнения — в 0,07-0,14%. Аллергические реакции на контрастное вещество и местные постпункционные сосудистые осложнения диагностируются, соответственно, у 0,23% и 2% больных. Контрастиндуцированная нефропатия различной степени тяжести после проведения чрескожных коронарных вмешательств имеет место у 3-19% пациентов [12]. Все это послужило поводом для разработки диагностических стратегий, обоснованно сокращающих потребность в инвазивной визуализации КА у пациентов с подозрением на ИБС [11, 13]. Одним из таких подходов является создание прогностических моделей, характеризующих вероятность поражения коронарного русла у этой категории больных.

Методы машинного обучения (МО) относят к основным инструментам искусственного интеллекта и все чаще используются в диагностических и прогностических исследованиях в клинической кардиологии, в том числе у больных с ИБС. Вместе с тем, имеется незначительное количество научных исследований, в которых данные методы привлекаются для оценки предтестовой вероятности (ПТВ) ОПКА и НПКА у больных с различными клиническими вариантами ИБС. При этом в большинстве публикаций по этой проблеме подчеркивается, что совершенствование технологий МО может быть реализовано только на основе междисциплинарной научной кооперации.

### Базовые модели оценки предгестовой вероятности ОПКА

Внедрение в клиническую практику методов ПТВ при подозрении на ИБС было инициировано 40 лет назад американскими кардиологами Джорджем Даймондом и Джеймсом Форрестером. В 1979г в журнале “The New England Journal of Medicine” ими была опубликована статья “Analysis of Probability as an Aid in the Clinical Diagnosis of Coronary Artery Disease”, в которой была представлена модель, разработанная на основе байесовского классификатора, позволяющая рассчитать вероятность ОПКА у пациентов с подозрением на ИБС до проведения функциональных и лабораторных тестов [14]. В данной модели в качестве предикторов использовались данные о гендерной принадлежности, возрасте (от 30 до 69 лет) и клинических симптомах ИБС (типичная и атипичная стенокардия, кардиалгия) 4952 пациентов, подвергнувшихся селективной КАГ. Применение данной модели позволило верифицировать ОПКА у 90% из 2108 больных с клиническими проявлениями типичной стенокардии, а среди 1931 пациента с атипичной стенокардией — у 50%. В группе лиц с кардиалгией ОПКА была подтверждена только у 16% из 913 обследованных. Достаточно информативно эволюция подходов к определению ПТВ ОПКА продемонстрирована в обзоре Сумина А. Н. (2017) [3]. Было показано, что шкала Diamond-Forrester (DF) в течение нескольких десятилетий была одной из наиболее востребованных методик ПТВ ОПКА [8]. В последующие годы ее использование показало существенное завышение вероятности ИБС у обследованных, особенно, в женской популяции [15, 16]. В 2011г Genders TS, et al. модифицировали шкалу DF, адаптировав ее для современной когорты пациентов с расширением возрастного лимита до 80 лет [15]. Для разработки новой шкалы CAD Consortium в исследовании были проанализированы данные о 2260 пациентах из 14 медицинских центров Европы и США, входящих в состав реестра EuroAIM. Все включенные в исследование лица предъявляли жалобы на боли в грудной клетке, не имели ИБС в анамнезе, а для верификации поражения КА им была выполнена инвазивная КАГ. Обновленные и расширенные модели ПТВ демонстрировали существенное повышение их прогностической способности. В 2012г эти авторы усовершенствовали калькулятор и предложили клиническую модель CAD Consortium (базовая модель + факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая сахарный диабет (СД), артериальную гипертензию (АГ), курение, гиперлипидемию и индекс массы тела) и расширенную модель (клиническая модель + индекс коронарного кальция 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% [16]. Преимущества данного метода были доказаны в исследовании Bittencourt MS, et al. (2016) на когорте из 2274 пациентов, в котором авторы сравнили шкалу DF с результатами двух моделей шкал CAD Consortium [17]. В этой работе были вновь подтверждены данные о завышении показателей распространенности ИБС среди обследованных при использовании шкалы DF. При этом базовая и клиническая модели CAD Consortium обеспечили более высокую точность прогноза для выявления ОПКА: площадь под ROC-кривой для DF составила 0,713, а для CAD Consortium 1 и 2 — 0,752 и 0,791, соответственно. Кроме того, при использовании этих моделей существенно больше больных было отнесено к группе с низкой вероятностью ОПКА (24,6% и 30,0% vs 8,3% — при DF), а доля лиц с высоким риском ОПКА составила только 1,1% vs 18% при DF. По мнению авторов, использование данных методов способно существенно снизить потребность в инвазивной диагностике ИБС [17].

Последние годы характеризуются как период интенсивных исследований прогностической ценности различных методов МО для определения ПТВ ОПКА [17, 18]. Так, в недавно проведенных исследованиях (PROMISE, CONFIRM, SCOT-HEART) было показано, что распространенность ОПКА у пациентов с подозрением на ИБС значительно ниже по сравнению с данными 2013г, представленными в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) (14,9% vs 44,5%) [19–23]. Аналогичные результаты были получены в проспективном исследовании EVINCI [24], в котором ОПКА выявлено у 29% из 475 обследованных пациентов с подозрением на ИБС. Juarez-Orozco LE, et al. (2019) по результатам анализа данных трёх крупномасштабных исследований, включающих пациентов с подозрением на ИБС (n=15815, средний возраст 59±11 лет), разработали новый метод определения ПТВ ОПКА на основе байесовского классификатора [19–21, 23]. Данный метод был внесен в рекомендации ЕОК по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома [9]. В исследование были включены больные не только с жалобами на боль в грудной клетке, но и с одышкой. Диагностический алгоритм включал диапазоны значений ПТВ для различных когорт пациентов. Так, в случаях с ПТВ ОПКА >15% обозначена целесообразность проведения визуализирующих стресс-тестов. При ПТВ ОПКА 5–15% имеет место промежуточный риск поражения коронарного русла и высокая частота ложноположительных результатов, что определяет диагностические преимущества МСКТ-КА. У пациентов с ПТВ ≤5% вероятность ОПКА минимальна, а последующие диагностические тесты (нагрузочные пробы, стресс эхокардиография — ЭхоКГ, МСКТ) должны выполняться только по дополнительным показаниям [9]. 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), индикаторы ишемии миокарда на ЭКГ и показатели дисфункции миокарда левого желудочка, а также уровень кальциноза КА по данным МСКТ [9, 25]. 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 ОПКА, связанного с некальцифицированным атеросклеротическим поражением, и, наоборот, наличие кальцинозов в КА не всегда является предиктором ОПКА. Подчеркивается, что вышеперечисленные модификаторы лишь дополняют ПТВ, особенно, при верификации ОПКА у пациентов в диапазоне ПТВ 5-15% [25]. Необходимо учитывать, что модель ПТВ, представленная в данном исследовании, была разработана на выборке пациентов из стран с низким риском ССЗ и может иметь меньшую прогностическую значимость при ее использовании в других популяциях [9].

Несмотря на предпринятые усилия по совершенствованию моделей ПТВ и представленные доказательства, демонстрирующие целесообразность такого подхода, в дополнениях 2016г к рекомендациям NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, UK) технология ПТВ была исключена из алгоритма принятия решений о необходимости неинвазивного диагностического исследования при подозрении на ИБС [26]. В соответствии с данными рекомендациями врач не обязан учитывать результаты ПТВ для определения дальнейшей тактики диагностической визуализации, особенно, среди пациентов с низким риском ИБС. Это решение было обосновано тем, что предварительные оценки вероятности ИБС не снижают экономических затрат на диагностику и лечение данного заболевания.

#### **Методы МО как инструмент предтестовой дифференциальной диагностики НПКА и ОПКА**

Рое МТ, et al. (2000) впервые осуществили попытку верифицировать НПКА у больных с ОКСбпСТ, применив к ним метод логистической регрессии [27]. 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 площади под ROC-кривой 0,827, что указывало на ее способность надежно выявлять поражения КА без гемодинамически значимой обструкции (<50 %). Кроме того, когда эта

модель в дальнейшем применялась к пациентам из исследования GUSTO-IIb, показатель площади под ROC-кривой 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 логистической регрессии была разработана диагностическая шкала для определения вероятности НПКА у больных с ИМ [28]. Для построения алгоритма МО в этом исследовании были проанализированы данные 9993 больных из реестра ARIAM-SEMICYUC с диагнозом ИМ, среди которых только у 6,2% лиц имел место ИМ на фоне НПКА. Максимальная предсказательная точность этой модели (площадь под ROC-кривой — 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 высокочувствительного сердечного тропонина не более чем в 9 раз превышающего нормативные значения, и 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 наивный байесовский алгоритм, дерево решений, ассоциативный классификатор и метод опорных векторов (SVM). Максимальную точность (91%) разделения больных с ОПКА и НПКА показала модель на основе SVM [29]. 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 логистической регрессии. В этой модели в качестве предикторов использовались данные о гендерной принадлежности больных, их возрасте, а также наличии АГ и ЭхоКГ-признаков атеросклероза восходящего отдела аорты [30]. В тестовой выборке показатели чувствительности и специфичности этого метода составили 62% и 66%, соответственно, а площадь под ROC-кривой — 0,738, что свидетельствовало о приемлемой информативности предикторов НПКА. Авторы предлагают использовать данный калькулятор врачам амбулаторного звена у лиц с подозрением на ИБС при отрицательных или сомнительных результатах нагрузочных тестов, либо с противопоказаниями к их проведению. Применение данного метода оправдано также в ситуациях, когда КАГ недоступна, например, у жителей сельской местности.

Современные технологии искусственного интеллекта обладают большим потенциалом для совершен-

ствования ПТВ поражения коронарного русла. Данные технологии реализуются путем объединения нескольких методов МО и использовании процесса эволюционного обучения для их оптимальных комбинаций в интересах предгестовой верификации [31]. Так, в работе Zellweger MJ, et al. (2014) были впервые представлены результаты оценки ПТВ с применением меметических алгоритмов на основе паттернов — МАП [31]. МАП был разработан путем объединения нескольких методов бинарной классификации, оптимизированных с помощью эволюционного обучения, целью которого явилось создание модели с низким числом ложноотрицательных срабатываний. Разработанную модель ПТВ сравнивали с показателями Фрамингемской шкалы риска (FRS). На когорте пациентов с подтвержденным на КАГ ОПКА было доказано, что МАП по сравнению с FRS обладает лучшей прогностической способностью для верификации гемодинамически значимых поражений коронарного русла. Так, на обучающей выборке пациентов ( $n=245$ ) площадь под ROC-кривой 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, исключающие ОПКА, составляли, соответственно, 98% и 50%. Предсказательная ценность МАП и стабильность её диагностических решений была подтверждена с помощью метода Монте-Карло [31]. Таким образом, используя комбинированные методы МО, становится возможным с высокой точностью подтвердить или исключить обструктивные поражения коронарного русла. Позднее метод МАП был применён в когорте 987 пациентов из германского исследования LURIC [32]. 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 данного подхода при оценке ПТВ поражения КА является одним из важнейших элементов развития персонализированной медицины.

В исследовании 2015г авторами была предложена новая модель верификации ОПКА и НПКА, основанная на методах вейвлет-преобразования и коррентропии сигналов ЭКГ [33]. Было проанализировано 143 ЭКГ, из которых 82 принадлежало больным с ОПКА, а 61 — пациентам с интактными КА. Средняя точность классификации составила 99,7%, чувствительность — 99,6%, специфичность — 99,8%. В исследовании 2017г на корейской популяции из 4146 человек было проведено сравнение точности базового алгоритма верификации ОПКА на основе FRS и искусственных нейронных сетей. Последний метод продемонстрировал очевидное преимущество

перед FRS (площадь под ROC-кривой составила 0,749 и 0,393, соответственно) [34]. В недавнем исследовании Banerjee R, et al. (2019) был предложен подход к верификации ОПКА с использованием клинико-демографических данных пациента, а также сигналов фонокардиограммы, фотоплетизмограммы и variability сердечного ритма на ЭКГ. База данных состояла из 150 пациентов, включающая 80 больных с ОПКА и 70 — с НПКА, а разработка модели выполнялась методом SVM. Её чувствительность и специфичность при верификации ОПКА составила, соответственно, 0,96 и 0,91 [35]. Сравнительный анализ прогностической точности различных методов МО (логистической регрессии, дерево решений, искусственных нейронных сетей) для верификации ОПКА у 1245 пациентов показал диагностические преимущества многослойного персептрона (площадь под ROC-кривой — 0,783) [36]. Другие авторы, применив метод SVM, достигли 79,2%-ой точности прогнозирования ОПКА, используя результаты тестов с физической нагрузкой 480 больных, подвергшихся инвазивной КАГ [37]. Использование в этой когорте прогностического алгоритма на основе роя частиц позволило повысить точность ПТВ до 81,5% [38]. При исследовании 297 больных из базы данных медицинского центра Кливленда методом формирования нейросетевых ансамблей точность прогнозирования ОПКА составила 89%, а чувствительность и специфичность — 81% и 96% [39]. В недавнем исследовании с применением модели МО случайный лес с целью повышения качества предгестовой оценки поражения КА клинические предикторы были дополнены результатами генетического тестирования пациентов [40]. Эта модель была разработана на анализе 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 *CCT6PI*), а также однонуклеотидные полиморфизмы (например, rs6418712 и rs10275666) генов *NHS*, *HUS1*. Прогностическая способность разработанного интегрированного классификатора в диагностике ОПКА демонстрировала точность, чувствительность и специфичность в тестовой группе на уровне 78%, 0,75 и 0,80, соответственно. Напротив, модель, в которой в качестве предикторов использовались только клинические данные, имела точность и чувствительность 65% и 0,42, соответственно, а специфичность — 0,89. Результаты исследования указывают на возрастание предсказательной ценности моделей с применением данных генетического тестирования.

## Методы МО в предстесовой оценке локализации ОПКА

В доступной литературе нами было обнаружено только 3 исследования, в которых предстесовая верификация ОПКА и НПКА дополнялась моделями, уточняющими локализацию обструктивных поражений коронарного русла. Так, Ordonez C, et al (2001), используя набор данных из реестра Emory University Hospital, включающий 655 пациентов со 113 характеристиками, выделили из них 25 наиболее значимых, к которым применили один из методов МО — ассоциативные правила [41]. При интеллектуальном анализе данных были обнаружены предикторы характерные для поражения отдельных КА. Например, у некурящих пациентов гемодинамически значимые стенозы правой КА (ПКА) выявлялись реже, чем в других КА (точность 71%), а высокий уровень общего холестерина и возраст старше 60 лет являлись определяющими факторами наличия обструктивного поражения ПКА (точность 100%). Было установлено также, что гемодинамически значимые стенозы чаще фиксируются в передней нисходящей артерии (ПНА), чем в других КА. Vabaoglu I, et al. (2009) использовали нейросетевые алгоритмы для анализа данных 330 пациентов, подвергнувшихся тесту с физической нагрузкой и КАГ [42]. Авторами были разработаны “навигационные” модели, уточняющие локализацию стенозов с точностью в 73% для ПНА, 65% — для огибающей артерии (ОА) и 70% — для ПКА. Особый интерес вызывает исследование Alizadeshani R, et al. (2018), в котором был предложен новый комбинированный алгоритм МО на основе метода SVM [11]. 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 и антропометрические характеристики, результаты лабораторных исследований, ЭКГ, ЭхоКГ и КАГ.

Разработанная модель обеспечила точность, чувствительность и специфичность для обнаружения поражения коронарного русла и его локализации в 96,4%, 100% и 88%, соответственно. По мнению авторов, такие высокие показатели точности и чувствительности 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 верификацию ОПКА с точностью в 93%. По мнению авторов, эти результаты конкурентоспособны и сопоставимы с лучшими прогностическими показателями в данной области [43].

Таким образом, данные научной литературы свидетельствуют о возрастающем интересе к разработке прогностических моделей верификации поражений КА на основе современных технологий МО. В настоящее время проводятся интенсивные исследования, направленные на совершенствование и повышение предсказательной ценности моделей. Применение этих подходов может быть полезным не только в популяционных исследованиях для выяснения особенностей поражения коронарного русла у лиц с различным риском ИБС, но и для реализации персонализированных стратегий оказания специализированной медицинской помощи в качестве дополнительного инструмента поддержки принятия врачебных решений. Вместе с тем, перспективы создания практико-ориентированных моделей и алгоритмов МО, востребованных в повседневной врачебной деятельности, возможно только на основе междисциплинарной научной кооперации клиницистов и специалистов в области информационных технологий.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ в рамках научных проектов № 18-29-03131, № 19-29-01077.

## Литература/References

1. The World Health Organization the top ten causes of death fact sheet. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (28 May 2018).
2. Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. *Therapeutic Archive*. 2020;92(1):4-9. (In Russ.). Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):4-9. doi:10.26442/00403660.2020.01.000510.
3. Sumin AN. The assessment of pretest probability in obstructive coronary lesion diagnostics: unresolved issues. *Russ J Cardiol*. 2017;(11):68-76. (In Russ.). Сумин А.Н. Оценка предстесовой вероятности в диагностике обструктивных поражений коронарных артерий: нерешенные вопросы. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(11):68-76. doi:10.15829/1560-4071-2017-11-68-76.
4. Wang ZJ, Zhang LL, Elmariah S, et al. Prevalence and Prognosis of Nonobstructive Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography or Coronary Computed Tomography Angiography: A Meta-Analysis. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(3):329-46. doi:10.1016/j.mayocp.2016.11.016.
5. Scalone G, Niccoli G, Crea F. Editor's Choice — Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019;8(1):54-62. doi:10.1177/2048872618782414.
6. Planer D, Mehran R, Ohman EM, et al. Prognosis of patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: propensitymatched analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:285-93. doi:10.1161/circinterventions.113.000606.
7. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017;38(3):143-53. doi:10.1093/eurheartj/ehw149.
8. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(18):1929-49. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.017.
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 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). *Eur Heart J*. 2020;41:407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
10. Smeeth L, Skinner JS, Ashcroft J, et al. Chest Pain Guideline Development Group. NICE clinical guideline: chest pain of recent onset. *Br J Gen Pract*. 2010;60(577):607-10. doi:10.3399/bjgp10X515124.
  11. Alizadehsani R, Hosseini MJ, Khosravi A, et al. Non-invasive detection of coronary artery disease in high-risk patients based on the stenosis prediction of separate coronary arteries. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2018;162:119-27. doi:10.1016/j.cmpb.2018.05.009.
  12. Abe M, Morimoto T, Akao M, et al. Relation of Contrast-Induced Nephropathy to Long-Term Mortality After Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2014;114(3):362-8. doi:10.1016/j.amjcard.2014.05.009.
  13. Korok EV, Sumin AN. Challenges of diagnosis of obstructive coronary artery disease: the role of non-invasive testing. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(1):70-9. (In Russ.) Корок Е.В., Сумин А.Н. Сложности в диагностике обструктивных поражений коронарных артерий: роль неинвазивных тестов. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(1):70-9. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-1-70-79.
  14. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of Probability as an Aid in the Clinical Diagnosis of Coronary-Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 1979;300(24):1350-58. doi:10.1056/nejm197906143002402.
  15. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J*. 2011;32:1316-30. doi:10.1093/eurheartj/ehr014.
  16. Genders TS, Steyerberg EW, Hunink MG, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ*. 2012;344:e3485. doi:10.1136/bmj.e3485.
  17. Bittencourt MS, Hulten E, Polonsky TS, et al. 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. *Circulation*. 2016;134:201-11. doi:10.1161/circulationaha.116.023396.
  18. Baskaran L, Danad I, Gransar H, et al. 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. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(7 Pt 2):1392-400. doi:10.1016/j.jcmg.2018.02.020.
  19. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J — Cardiovasc Imaging*. 2019;20:1198-207. doi:10.1093/ehjci/jez054.
  20. Cheng YV, Berman DS, Rozanski A, et al. 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). *Circulation*. 2011;124:2423-32. doi:10.1161/circulationaha.111.039255.
  21. Foldyna B, Udelson JE, Karady J, et al. 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:574-81. doi:10.1093/ehjci/jez182.
  22. Adamson PD, Newby DE, Hill CL, et al. Comparison of international guidelines for assessment of suspected stable angina: insights from the PROMISE and SCOT-HEART. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:1301-10. doi:10.1016/j.jcmg.2018.06.021.
  23. Reeh J, Thering CB, Heitmann M, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J*. 2019;40:1426-35. doi:10.1093/eurheartj/ehy806.
  24. Neglia D, Rovai D, Caselli C, et al. Detection of significant coronary artery disease by noninvasive anatomical and functional imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8 pii:e002179. doi:10.1161/circimaging.114.002179.
  25. Saraste A, Barbato E, Capodanno D, et al. Imaging in ESC clinical guidelines: chronic coronary syndromes. *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*. 2019;20(11):1187-97. doi:10.1093/ehjci/jez219.
  26. National Institute for Health and Care Excellence. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin (update) Clinical guideline 95. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2016 ISBN: 978-1-4731-2182-9.
  27. Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, et al. Clinical and Therapeutic Profile of Patients Presenting with Acute Coronary Syndromes Who Do Not Have Significant Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2000;102(10):1101-6. doi:10.1161/01.cir.102.10.1101.
  28. Ballesteros-Ortega D, Martínez-González O, Blancas R, et al. Characteristics of patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA) from the ARIAM-SEMICYUC registry: development of a score for predicting MINOCA. *Vascular Health and Risk Management*. 2019;15:57-67. doi:10.2147/vhrm.s185082.
  29. Lee HG, Noh KY, Ryu KH. Mining Biosignal Data: Coronary Artery Disease Diagnosis Using Linear and Nonlinear Features of HRV. *Lecture Notes in Computer Science*. 2007;218-28. doi:10.1007/978-3-540-77018-3\_23.
  30. Yaroslavl'skaya EI, Kuznetsov VA, Gorbatenko EA, et al. Calculator of non-obstructive coronary atherosclerosis: clinical case of a male patient with suspected coronary artery disease. *The Siberian Medical Journal*. 2018;33(3):93-101. (In Russ.). Ярославская Е.И., Кузнецов В.А., Горбатенко Е.А., и др. Калькулятор неструктивного коронарного атеросклероза: клинический пример использования у мужчины с подозрением на ишемическую болезнь сердца. Сибирский медицинский журнал. 2018;33(3):93-101. doi:10.29001/2073-8552-2018-33-3-93-101.
  31. Zellweger MJ, Brinkert M, Bucher U, et al. A new memetic pattern based algorithm to diagnose/exclude coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. 2014;174(1):184-6. doi:10.1016/j.ijcard.2014.03.184.
  32. Zellweger MJ, Tsirkin A, Vasilchenko V, et al. A new non-invasive diagnostic tool in coronary artery disease: artificial intelligence as an essential element of predictive, preventive, and personalized medicine. *EPMA J*. 2018;9(3):235-47. doi:10.1007/s13167-018-0142-x.
  33. Patidar S, Pachori RB, Acharya UR. Automated diagnosis of coronary artery disease using tunable-Q wavelet transform applied on heart rate signals. *Knowledge-Based Systems*. 2015; 82:1-10. doi:10.1016/j.knsys.2015.02.011.
  34. Kim JK, Kang S. Neural Network-Based Coronary Heart Disease Risk Prediction Using Feature Correlation Analysis. *Journal of Healthcare Engineering*. 2017;1-13. doi:10.1155/2017/2780501.
  35. Banerjee R, Ghose A, Sinha A, et al. A multi-modal approach for non-invasive detection of coronary artery disease. *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*. doi:10.1145/3341162.3349331.
  36. Kurt I, Ture M, Kurum AT. Comparing performances of logistic regression, classification and regression tree, and neural networks for predicting coronary artery disease. *Expert Systems with Applications*. 2008;34(1):366-74. doi:10.1016/j.eswa.2006.09.004.
  37. Babaoglu I, Findik O, Bayrak M. Effects of principle component analysis on assessment of coronary artery diseases using support vector machine. *Expert Systems with Applications*. 2010;37(3):2182-5. doi:10.1016/j.eswa.2009.07.055.
  38. Babaoglu I, Findik O, Ulker E. A comparison of feature selection models utilizing binary particle swarm optimization and genetic algorithm in determining coronary artery disease using support vector machine. *Expert Systems with Applications*. 2010;37(4):3177-83. doi:10.1016/j.eswa.2009.09.064.
  39. Das R, Turkoglu I, Sengur A. Effective diagnosis of heart disease through neural networks ensembles. *Expert Systems with Applications*. 2009;36(4):7675-80. doi:10.1016/j.eswa.2008.09.013.
  40. Dogan MV, Grumbach IM, Michaelson JJ, et al. Integrated genetic and epigenetic prediction of coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *PLOS ONE*. 2018;13(1):e0190549. doi:10.1371/journal.pone.0190549.
  41. Ordóñez C, Omiecinski E, de Braal L, et al. Mining constrained association rules to predict heart disease. *Proceedings 2001 IEEE International Conference on Data Mining*. doi:10.1109/icdm.2001.989549.
  42. Babaoglu I, Baykan OK, Aygul N, et al. Assessment of exercise stress testing with artificial neural network in determining coronary artery disease and predicting lesion localization. *Expert Systems with Applications*. 2009;36(2):2562-6. doi:10.1016/j.eswa.2007.11.013.
  43. Abdar M, Książek W, Acharya UR, et al. A New Machine Learning Technique for an Accurate Diagnosis of Coronary Artery Disease. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2019;179:104992. doi:10.1016/j.cmpb.2019.104992.