

Методы машинного обучения в прогнозировании рисков 6-ти летней смертности (по данным исследования ЭССЕ-РФ в Приморском крае)

Резюме

Цель. Разработка и сравнительная оценка точности моделей прогнозирования риска 6-ти летней смертности по данным исследования ЭССЕ-РФ в Приморском крае.

Материалы и методы. В исследование включено 2131 человек (1257 женщин и 874 мужчины) в возрасте от 23 до 67 лет с медианой 47 лет и 95% ДИ [46; 48]. Выполнен протокол исследования, включая: измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), окружности талии, бедер, их соотношение (СТБ). Биохимические показатели крови: общий холестерин (ОХС), ХС липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицериды, аполипопротеины А и В, липопротеин (а), мозговой натрийуретический пептид (NT-proNBP), Д-димер, фибриноген, С-реактивный белок (СРБ), глюкозу, креатинин, мочевая кислота. Конечной точкой исследования был факт смерти от всех причин в течении 6-ти лет проспективного наблюдения (2013-2018 гг.). Группу умерших за этот период составили 42 (2%), продолживших исследование - 2089 (98%). Для обработки и анализа данных применяли тесты хи-квадрат, Фишера и Манна-Уитни, однофакторную логистическую регрессию (ЛР). Для построения прогностических моделей использовали методы машинного обучения (МО): многофакторную ЛР (МЛР), вейбул-регрессию и стохастический градиентный бустинг.

Результаты. Разработанные на основе методов МО прогностические модели с использованием в их структуре показателей возраста, пола, факта курения, систолического АД (САД) и ОХС имели более высокие метрики качества, чем шкала SCORE. Включение в состав предикторов показателей СРБ, глюкозы, NT-proNBP и ЧСС повышало точность всех моделей с максимальным подъемом метрик качества в модели МЛР. Тестирование предиктивного потенциала других факторов (СТБ, показателей липидного спектра, FB, Д-димера и др.) не улучшало качество прогнозирования. Анализ степени влияния отдельных предикторов на показатель смертности указывал на превалирующий вклад 5 факторов: возраста, ОХС, NT-proNBP, СРБ и глюкозы. Менее заметное влияние ассоциировалось с уровнем ЧСС, САД и курения, а вклад гендерной принадлежности был минимальный.

Заключение. Применение современных методов МО повышает надежность прогностических моделей и обеспечивает более высокую эффективность риск-стратификации обследованных, особенно среди лиц с низким и умеренным риском смертности от болезней системы кровообращения.

Ключевые слова: методы машинного обучения; прогнозирование; факторы риска; смертность; ЭССЕ-РФ

Список сокращений

АГ - артериальная гипертензия

апо-А - аполипопротеин А

апо-В - аполипопротеин В

БСК – болезни системы кровообращения

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ - доверительный интервал

ИМТ - индекс массы тела

КВР - кардиоваскулярный риск

ЛР - логистическая регрессия

Me - медиана

МК - мочева́я кислота

МО - машинное обучение

ОБ – окружность бедер

ОШ - отношение шансов

ОТ - окружность талии

ОХС - общий холестерин

ПАД – пульсовое артериальное давление

САД - систолическое артериальное давление

СГБ - стохастический градиентный бустинг

СТБ – ОТ/ОБ

СПВА - скорость распространения пульсовой волны в аорте

СРБ - С-реактивный белок

ТГ - триглицериды

ХС ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности

ЧСС - частота сердечных сокращений

Введение

Структура смертности населения с сохранением лидерства болезней системы кровообращения (БСК) остается неизменной в большинстве стран современного мира даже в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 [1]. Доказано, что увеличение продолжительности социально и экономически активного возраста возможно только на основе широкого внедрения в систему здравоохранения профилактических стратегий популяционного и высокого сердечно-сосудистого риска, реализация которых позволит добиться снижения смертности от БСК [2, 3]. Для формирования эффективной популяционной стратегии разработаны и продолжают совершенствоваться прогнозные шкалы оценки вероятности кардиоваскулярных событий, основанные на проведении крупномасштабных исследований, примером которых являются Framingham Risk Score, SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) и др. [2, 4]. Вместе с тем, по мнению экспертного сообщества традиционные шкалы не всегда точны в отношении прогноза в одной из самых сложных для профилактических мероприятий категории лиц с умеренным или низким риском смертности от БСК. В связи с этим в последние годы осуществляется поиск новых подходов, позволяющих персонифицировать риски неблагоприятных событий за счет модификации классических прогностических шкал. Так, на основе Framingham Heart Study была создана шкала ASSIGN, учитывающая национальные особенности вклада отдельных факторов кардиоваскулярного риска (КВР) в развитие БСК [5]. Иным примером расширения возможностей используемых шкал является введение поправочных коэффициентов для оценки традиционных факторов риска и их совокупного влияния на вероятность развития индексных сердечно-сосудистых событий [3]. Однако ни один из таких подходов до настоящего времени не привел к принципиальным изменениям, позволяющим индивидуализировать КВР [4]. В качестве базовой модели верификации степени 10-летнего суммарного сердечно-сосудистого риска экспертами признается европейская система SCORE, разработанная с использованием данных российских исследований [2, 3]. Вместе с тем, прогностическая точность этой системы составляет около 65%, что требует ее совершенствования, в том числе, на основе проспективных исследований в российской популяции [6]. Примером такого подхода служит исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в РФ) с проспективным этапом наблюдения, продолжающимся уже в течение 8 лет в 12 регионах РФ, включая Приморский край. В рутинной практике обработка медицинских данных для оценки популяционного риска осуществляется с помощью методов математической статистики. Вместе с тем, в последние годы в превентивной и клинической кардиологии для интеллектуального анализа больших данных все шире используются современные

технологии машинного обучения (МО), с помощью которых разрабатываются модели, обеспечивающие более высокую точность предсказания сердечно-сосудистых событий [7, 8, 9].

Цель работы состояла в разработке и сравнительном анализе точности моделей прогнозирования риска 6-ти летней смертности по результатам исследования ЭССЕ-РФ в Приморском крае.

Материалы и методы

Исследование выполнено на основе данных многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, проведенного на территории Приморского края (2013 – 2015 годы). Подробный протокол исследования ЭССЕ-РФ был представлен ранее [10]. Путем систематической стратифицированной многоступенчатой случайной выборки по методу Киша были отобраны и обследованы 2131 человек (1257 женщин и 874 мужчины) жителей Приморского края, включая городское (1655 чел.) и сельское (462 чел.) население, в возрасте от 23 до 67 лет с медианой (Me) 47 лет и 95% доверительным интервалом (ДИ) [46; 48].

Критериями исключения были: наличие острых и хронических заболеваний в фазе обострения, ожирение, симптоматическая артериальная гипертензия (АГ). Дизайн исследования одобрен междисциплинарным этическим комитетом ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол включал 61 характеристику, полученную по результатам антропометрических, общеклинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. Выполнено измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), расчет соотношения ОТ/ОБ (СТБ) и индекса массы тела (ИМТ). В исследование включена информация о гендерной принадлежности, статусе курения, наличии АГ, семейном анамнезе. Использовался стандартный вопросник, разработанный на основе адаптированных международных методик, который включает 12 модулей. Всем пациентам проводилось взятие тошачковой венозной крови и измерение артериального давления (АД). Биохимические исследования выполнены на анализаторе AbbotArchitect c8000 (США) с использованием диагностических наборов этой же фирмы. Определяли общий холестерин (ОХС), холестерин (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), аполипопротин-В (апоВ), аполипротеин-А (апоА), липопротеин (а) (Лп(а)), мозговой натрийуретический пептид (NT-proNBP), глюкоза, инсулин, мочевая кислота (МК), фибриноген (FB), Д-димер, С-реактивный белок (СРБ), креатинин. Рассчитывали индекс атерогенности (ИА) (усл.ед.) по формуле: $ИА = (ОХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$. В группу активных курильщиков включали лиц, которые

ежедневно выкуривают хотя бы одну сигарету. К бросившим курить относились лица, курившие в прошлом и не употребляющие табачные изделия на протяжении 6 и более месяцев. Индекс курения (ИК) в пачка-лет рассчитывали по формуле: количество выкуренных сигарет в сутки умноженное на общий стаж курения (в годах), деленное на 20. Конечной точкой исследования был факт смерти от всех причин в течении 6-ти лет проспективного наблюдения (2013-2020 гг.). Анализ смертности среди обследованных проводился по данным Единой информационной системы здравоохранения Приморского края. Группу умерших за этот период составили 42 (2%) человека, из которых мужчин было 23, женщин – 19, а группу продолжающих исследование - 2089 (98%) человек (851 мужчин и 1238 женщин).

Входные признаки (потенциальные предикторы) были представлены в форме непрерывных или категориальных переменных. Для обработки и анализа данных использовали методы статистического анализа: Me и их 95% ДИ, тесты хи-квадрат, Фишера, Манна-Уитни, корреляционный анализ (по Пирсону и Спирмену), однофакторную логистическую регрессию (ЛР). Методы МО были представлены многофакторной ЛР (МЛР), вейбулл-регрессией (ВР), стохастическим градиентным бустингом (СГБ)- Статистическая достоверность признаков и проверка гипотез подтверждалась значениями $p\text{-value} < 0,05$. Разработка МЛР выполнялась с использованием в их структуре только одной из коррелируемых переменных для исключения проблем мультиколлинеарности. Точность моделей оценивали по 4 метрикам качества: площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность (Sen), специфичность (Spec) и точность (ACC). Модели были разработаны на обучающей выборке ($\frac{3}{4}$ пациентов) и верифицированы на тестовой ($\frac{1}{4}$). Процедура кросс-валидации выполнялась с усреднением метрик качества не менее 100 раз по случайно выбранным данным.

Дизайн исследования включал 4 этапа. На первом из них применяли статистический анализ, с помощью которого проводили межгрупповые сравнения исследуемых параметров. Для непрерывных переменных использовали тест Манна-Уитни, а для категориальных - хи-квадрат и точный тест Фишера с расчетом отношения шансов (ОШ). На 2-ом этапе по нормализованным признакам с помощью однофакторной ЛР относительно конечной точки исследования определяли весовые коэффициенты потенциальных предикторов. На 3-ем этапе были разработаны прогностические модели на основе МЛР, ВР и СГБ. При увеличении метрик качества моделей считали, что включенный в их структуру фактор может рассматриваться в качестве предиктора риска 6-ти летней смертности. На 4-ом этапе определяли относительный вклад предикторов на реализацию конечной точки по данным СГБ-анализа лучшей прогностической модели. Обработка и анализ данных

выполнялись на языке R в среде R-studio и на языке Python с помощью пакетов xgboost и tensorflow.

Результаты исследования

На первом этапе исследования анализировали возможные различия клинико-демографических и функционально-метаболических показателей в группах сравнения (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительный анализ клинико-демографических и функционально-метаболических показателей в группах сравнения (Me, 95% ДИ)

Показатели	Первая группа n=2089	Вторая группа n=42	ОШ, 95% ДИ	p-value
Мужской пол, абс. (%)	851 (40,7%)	23 (54,8%)	1,76 [0,95 ; 3.29]	0,091
Возраст, лет	47 [46;48]	56.5 [53;61]	–	<0,0001
Бросившие курить, абс. (%)	496 (23,7%)	8 (19%)	1,17 [0,46 ; 2,7]	0,92
Курящие, абс. (%)	448 (21,4%)	18 (42,9%)	2,87 [1,44; 5,77]	0,003
ИК, пачка-лет	0 [0;0] 5,9[5,5; 6,3]	5 [0;10] 8,4 [5,7; 11,2]	–	0.02
ОТ, см	89 [88;89]	95 [91;99]	–	0,0015
ОБ, см	103 [102;103]	104[102;110]	–	0,083
СТБ, усл.ед.	0,86 [0.85;0.86]	0,91 [0,89;0.94]	–	0,0005
ИМТ, усл. ед.	2.7 [2.67;2.73]	2.83 [2.65;3.09]	–	0.02
САД, мм рт.ст.	131,5 [131;132,5]	140 [135;144]	–	0,007
ДАД, мм рт.ст.	79,5 [78,5; 80]	81,75 [72,5; 85,5]	–	0,71
ЧСС, уд.в мин.	74 [74;75]	79 [74;82]	–	0,039
ОХС, ммоль/л	5,53 [5.47; 5,60]	5,45 [4,68 ; 6,30]	–	0,85
ХС ЛПНП, ммоль/л	3.5 [3.45;3.55]	3.68 [2.91;4.07]	–	0,86
ХС ЛПВП, ммоль/л	1.39 [1.37;1.41]	1.31 [1.19;1.43]	–	0,065
ЛП(а), ммоль/л	12.7 [11.2;14.2]	13.6 [8.1;18.4]	–	0.44
апоА, г/л	1.83 [1.81;1.85]	1.81 [1.72;1.87]	–	0,43

апоВ, г/л	0.82 [0.81;0.83]	0.85 [0.75;0.95]	–	0,57
ИА, усл.ед.	2.9 [2.84;2.96]	3.03 [2.66;4.00]	–	0,26
ТГ, ммоль/л	1.14 [1.1;1.18]	1.05 [0.9;1.55]	–	0.65
Глюкоза, ммоль/л	5.15 [5.11;5.18]	5.47 [5.09; 5.99]	–	0,016
Креатинин, мкмоль/л	67.7 [67.1;68.3]	68.15 [62.2;72.8]	–	0.77
Клиренс креатинина, мкмоль/л	117,4[116; 118,8]	115,2[106; 124,3]		0,62
МК, ммоль/л	320 [310;330]	325 [290;380]	–	0,136
Д-димер, нг/мл	153[151;155]	167.5[146;200]	–	0.079
СРБ, мг/л	1.3 [1.23 ; 1.4]	2.22 [1.41 ; 3.54]	–	0.0046
FB, г/л	3.74 [3.69; 3.83]	4.56 [3.69 ; 4.96]	–	0,048
Инсулин, мк Ед/мл	8.1 [7,8;8.3]	8.45 [6.1;11.3]	–	0.8
ТТГ, мкМЕ/мл	1.58 [1.54;1.64]	1.81 [1.37;2.24]	–	0,21
NT-proNBP, пг/мл	13.8 [13.1;14.5]	19.1[14.3;30.9]	–	0,0028

Примечание: ОШ рассчитывался только для факторов в категориальной форме. Первая группа – продолжающие исследование, вторая группа – умершие от всех причин (пояснения в тексте).

Сокращения: САД – систолическое артериальное давление, ЛП(а) - липопротеин (а), ТГ – триглицериды, ТТГ – тиреотропный гормон, NT-proNBP– натрийуретический пептид, апоА - аполипопротеин А, апоВ - аполипопротеин В, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ХС ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности, ИМТ – индекс массы тела, СТБ – соотношение талия-бедра, АГ - артериальная гипертензия, ДИ - доверительный интервал, ОШ - отношение шансов; ИК-индекс курения; ИА - индекс атерогенности; МК - мочевая кислота; FB - фибриноген; СРБ - С-реактивный белок.

Результаты сопоставления указывали на достоверные межгрупповые различия 12-ти факторов, к которым относили возраст обследованных, активный статус курения, ИК, САД, ЧСС, глюкоза, СРБ, FB, NT-proNBP, ОТ, СТБ, ИМТ. Наиболее высоким уровнем достоверности отличались признаки возраста, СТБ и ОТ. Расчет ОШ демонстрировал увеличение риска 5 летней смертности в 2,9 раза при активном курении табака. При этом факт курения в прошлом и принадлежность к мужскому полу существенно не влияли на вероятность неблагоприятного исхода в анализируемый период. Таким образом, предварительный анализ данных позволил выделить факторы, которые можно рассматривать в качестве потенциальных реклассифицирующих критериев прогноза.

На следующем этапе исследования с помощью однофакторной ЛР определяли весовые коэффициенты, уточняющие прогностический потенциал анализируемых факторов. Данный подход расширяет возможности для отбора предикторов за счет более

детальной оценки их взаимосвязей с результирующей переменной (табл.2). В результате исследования были выделены 10 факторов, весовые коэффициенты которых демонстрировали статистически значимый уровень влияния на конечную точку наблюдения. К ним относились возраст, факт курения, САД, глюкоза, СРБ, FB, NT-proNBP, ОТ, СТБ, ЧСС. Таким образом, на втором этапе отбора предикторов их когорта сократилась на 2 показателя (ИК и ИМТ). Анализ абсолютных значения весовых коэффициентов показал, что доминирующее прямое влияние на вероятность 6-ти летней смертности оказывали показатели, характеризующие в непрерывной форме содержание в крови СРБ (4,56) и глюкозы (4,2), а также возраст обследованных (4,16). Менее заметную, но достоверную связь с конечной точкой имели параметры NT-proNBP (3,8), СТБ (3,5), ОТ (3,1), САД (3), ЧСС (2,5), FB (1,9). Влияние на смертность факта курения (1,1) было статистически значимым, но менее существенным по сравнению с другими факторами.

Таблица 2. Оценка весовых коэффициентов потенциальных предикторов риска 6-ти летней смертности

Показатели	Коэффициент	p-value
Мужской пол (мужской)	0,57	0.071
Возраст	3,45	<0,0001
Бросившие курить	0,14	0,74
Курящие	1,06	0,0024
ИК, пачка-лет	1,58	0,068
ОТ	3,13	0,0067
ОБ	2,03	0,15
СТБ	3,51	0,0059
ИМТ	2.61	0,101
САД	3	0.004
ДАД	0.70	0.501
ЧСС	2.56	0.0454
ОХС	-0.52	0.669
ЛП(а)	-1.42	0.162
ЛПНП	-0.53	0.658
ЛПВП	-2.23	0.067702
ТГ	1.33	0.483
АРОА	-0.8449	0.529

АРОВ	0.7648	0.617
ИА	1.8073	0.159
Глюкоза	4,2	0,000003
Креатинин	2.9	0.133
МК	1.67	0.0817
Д-димер	2.10	0.252
СРБ	4.56	0.000226
FB	1.95	0.0475
Инсулин	2.2373	0.099
ТТГ	1.0900	0.674
NT-proNBP	3.813	0.0426

Сокращения: САД – систолическое артериальное давление, ЛП(а) - липопротеин (а), ТГ – триглицериды, ТТГ – тиреотропный гормон, NT-proNBP – натрийуретический пептид, апоА - аполипопротеин А, апоВ - аполипопротеин В, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ХС ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности, ИМТ – индекс массы тела, СТБ – соотношение талия-бедр, АГ - артериальная гипертензия, ДИ - доверительный интервал, ОШ - отношение шансов; ИК-индекс курения; ИА - индекс атерогенности; МК - мочевая кислота; FB - фибриноген; СРБ - С-реактивный белок.

На следующем этапе исследования были разработаны и валидированы многофакторные модели оценки риска 6-ти летней смертности на основе МЛР, ВР и СГБ. В качестве базовых предикторов в указанных моделях использовали 5 факторов шкалы SCORE (возраст, гендерная принадлежность, САД, курение и ОХС), которые пошагово дополнялись отдельными показателями обследованных из программы ЭССЕ-РФ (табл. 3). Метрики качества разработанных моделей на каждом этапе сопоставлялись с прогностической точностью “классической” шкалы SCORE. Предварительный расчет риска смертности с использованием этого алгоритма показал, что среднее значение данного показателя в группе умерших составляло 6,2%, Ме - 3,7% с квантилями Q25-Q75 [0,1; 8,3], а в когорте живых аналогичные индикаторы были на уровне 2,1%, Ме - 0,7% [0,1; 2,5] (p-value<0,0001). Эти данные свидетельствуют о высокой эффективности шкалы SCORE для оценки популяционного риска смертности на 6-ти летнем горизонте наблюдения. Вместе с тем, прогностическая система на основе стандартной модели SCORE демонстрировала недостаточную точность стратификации персонифицированных рисков смертности за счет более низкого показателя чувствительности (Sen - 0,69), характеризующего способность идентифицировать долю истинно положительных результатов. При этом, авторские модели с использованием только предикторов SCORE отличались более высокими критериями

качества. Так, модель (3) на основе ВР обладала лучшими метрикам AUC и Sen (0,76 и 0,745, соответственно), а модель СГБ (4) - более высоким уровнем Spec и ACC (0,734). Включение в состав предикторов SCORE показателя СРБ повышало точность прогнозирования, что в большей степени относилось к модели ВР (6), метрика AUC которой составила 0,768. Расширение спектра предикторов за счет показателей глюкозы, NT-proNBP и ЧСС демонстрировало наилучшую предсказательную способность у модели (14), разработанную методом МЛР. В этом случае параметр AUC достигал 0,786, ACC и Spec - 0,752, что по классификации С-статистики соответствует хорошей прогностической точности. Последующее пошаговое включение в структуру различных моделей других факторов (показателей СТБ, липидного спектра, FB, Д-димера и др.) демонстрировало либо отсутствие существенной динамики со стороны индикаторов прогностической точности, либо снижение их уровня.

На четвертом этапе исследования методом СГБ определяли вклад отдельных предикторов в реализацию конечной точки исследования (рис.). Анализ проводили по данным модели МЛР (14), обладающей лучшими прогностическими характеристиками. Было установлено, что доминирующее воздействие на результирующую переменную оказывают 5 факторов: возраст обследованных (57 у.е.), уровни ОХС (51 у.е), NT-proNBP (49 у.е.), СРБ (46 у.е.) и глюкозы (41 у.е). Менее заметное влияние на риск 6-ти летней смертности оказывали показатели ЧСС (30 у.е), САД (26 у.е.) и факт курения (18 у.е.), а вклад гендерной принадлежности был минимальным (14 у.е.).

Таблица 3.

Оценка точности авторских моделей для прогнозирования риска 6-ти летней смертности

Прогностические модели и их предикторы	Чувствительность	Специфичность	AUC	ACC
Предикторы SCORE				
SCORE (1)	0,691	0,702	0,736	0,702
МЛР (2)	0,72	0,716	0,757	0,716
ВР (3)	0,72	0,718	0,758	0,718
СГБ (4)	0,725	0,739	0,762	0,738
Предикторы SCORE + СРБ				
МЛР (5)	0,725	0,727	0,767	0,727
ВР (6)	0,725	0,73	0,768	0,73

СГБ (7)	0,703	0,703	0,777	0,703
Предикторы SCORE + СРБ + глюкоза				
МЛР (8)	0,745	0,7134	0,78	0,714
ВР (9)	0,725	0,748	0,781	0,748
СГБ (10)	0,715	0,73	0,759	0,73
Предикторы SCORE +СРБ + глюкоза + NT-proNBP				
МЛР (11)	0.735	0.731	0.786	0.731
ВР (12)	0.71	0.717	0.784	0.717
СГБ (13)	0.71	0.7	0.766	0.7
Предикторы SCORE +СРБ + глюкоза + NT-proNBP +ЧСС				
МЛР (14)	0,735	0,752	0,786	0,752
ВР (15)	0,735	0,73	0,784	0,73
СГБ (16)	0,71	0,717	0,767	0,717

Сокращения: МЛР - многофакторная логистическая регрессия, ВР - вейбулл-регрессия, СГБ - стохастический градиентный бустинг, SCORE - Systematic Coronary Risk Evaluation, шкала оценки риска смерти, СРБ – С-реактивный белок, NT-proNBP - натрийуретический пептид, ЧСС – частота сердечных сокращений. AUC - площадь под ROC-кривой, ACC – точность анализа.

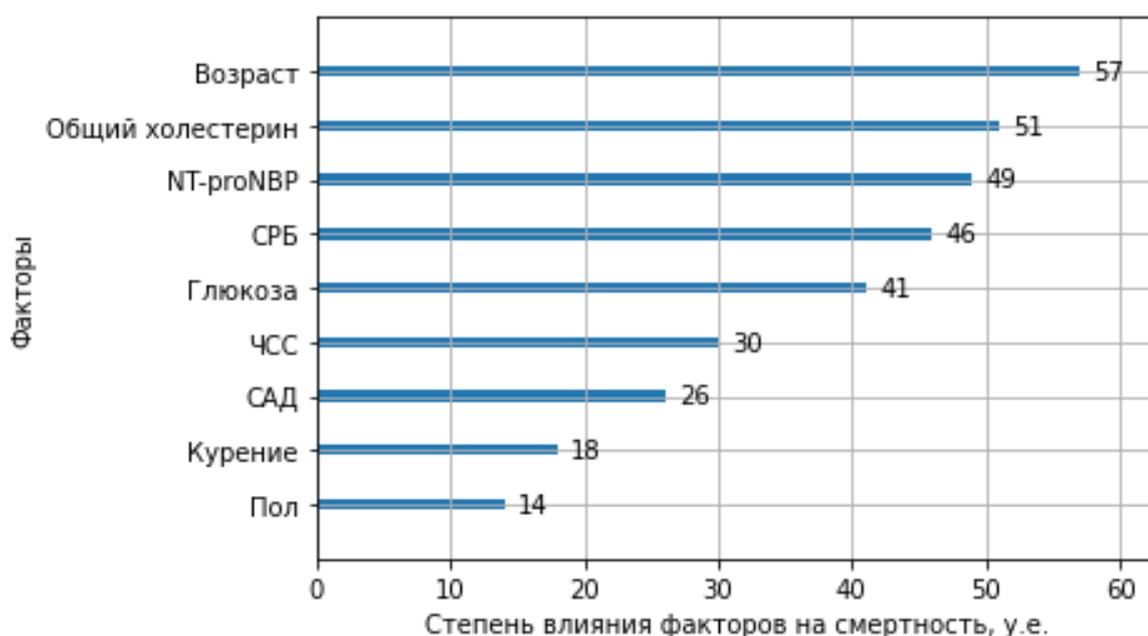


Рисунок. Относительный вклад отдельных предикторов в реализацию конечной точки

Сокращения: у.е. - условные единицы

Обсуждение результатов

Прогностические исследования в клинической медицине относятся к одним из перспективных и быстро развивающихся направлений, представленных в Национальном проекте “Здравоохранение” 2018 г. на перспективный период до 2030 года (разработан Минздравом России во исполнение Указа Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 года № 204). Их реализация трудоемка, базируется как правило на результатах анализа больших данных, полученных в крупных проспективных исследованиях, в том числе ЭССЕ-РФ, а также разработке прогностических алгоритмов и программного обеспечения для формирования персонализированных рекомендаций и управления рисками. В последние годы для решения этих задач все чаще используются методы МО. В отличие от традиционных статистических методов, которые обеспечивают исследования взаимосвязей между ограниченным числом переменных, технологии МО предоставляют возможности для обработки больших и разнородных данных. Кроме того, алгоритмы МО, основаны на меньшем количестве допущений и имеют более высокую прогностическую точность [7, 8, 11].

Вероятность развития БСК тесно ассоциирована с факторами КВР, которые используются в многочисленных инструментах прогнозирования, к которым относится шкала SCORE. Последняя была разработана для европейской популяции и широко применяется в РФ [2, 4]. По мнению ряда авторов, недостатками шкалы SCORE являются ограниченность входящих в ее структуру факторов КВР и валидация на популяции пациентов в возрастном диапазоне 45-64 года, что сужает возможности для трансляции этой прогностической системы на другие когорты населения [2, 12]. В настоящем исследовании возраст обследованных из регионального сегмента программы ЭССЕ-РФ варьировал от 23 до 67 лет, а спектр факторов КВР, включенных в авторские модели, был расширен за счет многоступенчатого алгоритма отбора предикторов с использованием методов математической статистики и расчета весовых коэффициентов. Применение данного подхода позволило уже на предварительном этапе оценить прогностический потенциал анализируемых показателей. Сопоставление эффективности моделей в стратификации риска смертности на 6-ти летнем горизонте наблюдения указывало на недостаточную прогностическую точность шкалы SCORE в оценке персонализированных рисков за счет ее более низкой чувствительности, ограничивающей результативность прогноза. Этот факт может объясняться тем, что шкала SCORE предназначена для определения вероятности смерти на горизонте 10 лет, тогда как в нашем исследовании этот показатель ограничивался

периодом 6-ти летнего наблюдения. Кроме того, из-за проблем с точной верификацией причин смерти среди лиц, участвующих в исследовании, его конечная точка была представлена фактом смерти от всех причин, что также сужает возможности для прогноза исходов, ассоциированных с БСК. Вместе с тем, модель SCORE демонстрировала хорошую эффективность в расчете популяционного риска: 6,2% - в группе умерших и 2,1% - в когорте продолжающих участие в исследовании.

В настоящем исследовании варианты повышения прогностической эффективности моделей апробировались путем пошагового включения в их структуру новых факторов КВР. При этом максимальный уровень прогностической точности фиксировался на этапе комбинации предикторов SCORE с показателями СРБ, глюкозы, NT-proBNP и ЧСС. Последовательное включение в модели других факторов, характеризующих функционально-метаболический статус обследованных (показатели липидного спектра, FB, Д-димер, СТБ и др.), существенно не влияло (модели МЛР) или снижало (модели ВР и СГБ) уровень индикаторов качества. Ограничение точности моделей в этих случаях может объясняться проявлениями мультиколлинеарности, влияние которой на качество прогноза возрастает по мере увеличения количества анализируемых факторов [13]. В некоторых исследованиях показано, что попытка модернизации шкалы SCORE за счет включения в структуру этого алгоритма показателя ХС ЛПВП не только не улучшало, но даже ухудшало стратификацию пациентов по степени риска [15]. Прогностическое значение СРБ в оценке риска неблагоприятных исходов определяется доказанной взаимосвязью системного воспаления с заболеваниями атеросклеротического генеза, в том числе, с фатальными аритмиями, инфарктом миокарда (ИМ), мозговым инсультом и другими БСК, занимающими ведущее место в структуре смертности населения [14]. В нашей работе уровень СРБ среди умерших был в 1,7 выше, чем в когорте живых, что подтверждает прогностическую роль данного фактора как индикатора смертности. Большинство эпидемиологических исследований свидетельствует о прямой положительной взаимосвязи смертности с уровнем глюкозы в сыворотке крови [2, 3, 15]. Высокий предиктивный потенциал этого показателя, установленный в нашей работе, подтверждает его прогностическое значение для оценки вероятности фатальных событий. В ранее опубликованных работах, в том числе, по данным многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ была установлена достоверная взаимосвязь NT-proBNP с частотой развития фибрилляции предсердий, ИМ, артериальной гипертензии, гипертрофии левого желудочка [16]. Показано, что данный показатель является предиктором неблагоприятного прогноза ишемической болезни сердца [16]. В нашем исследовании уровень NT-proBNP в группе умерших был на 38% выше, чем в когорте продолжающих участие в исследовании, что

также подтверждает его высокий предиктивный потенциал в прогнозировании 6-ти летней смертности. Предсказательная ценность ЧСС в отношении смертности на разных горизонтах наблюдения доказана во многих исследованиях [17]. В нашей работе предиктивный потенциал ЧСС был менее заметным, чем NT-proNBP, СРБ и глюкозы и был сопоставим с САД.

Заключение и выводы

В настоящей работе по данным регионального сегмента исследования ЭССЕ-РФ в Приморском крае был апробирован многоступенчатый алгоритм отбора предикторов и разработаны многофакторные прогностические модели риска смертности населения на горизонте 5 лет. Модели МЛР, ВР и СГБ с использованием в их структуре показателей возраста, гендерной принадлежности, факта курения, САД и ОХС имели более высокие метрики качества, чем классическая шкала SCORE. Включение в состав предикторов показателей СРБ, глюкозы, NT-proNBP и ЧСС существенно повышало точность модели МЛР. Тестирование предиктивного потенциала других факторов (показателей СТБ, липидного обмена, FB, Д-димера и др.) не улучшало качество прогнозирования. Анализ степени влияния отдельных предикторов на показатель смертности указывал на преобладающий вклад 5 факторов: возраста, ОХС, NT-proNBP, СРБ и глюкозы. Менее заметное влияние ассоциировалось с уровнем ЧСС, САД и курением, а вклад гендерной принадлежности был минимальным. Таким образом, применение современных методов МО повышает надежность прогностических моделей, использование которых в проспективных исследованиях обеспечивает более высокую эффективность риск-стратификации обследованных и позволяет оценить вклад отдельных предикторов в реализацию конечной точки, что особенно актуально для пациентов с низким и умеренным риском согласно традиционным шкалам.

Ограничения исследования могут быть связаны с недостаточным количеством анализируемых факторов и необходимостью расширения спектра используемых методов МО, включая искусственные нейронные сети.

Отношения и деятельность: работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 18-29-03131 и 19-29-01077, государственного задания № 056-00046-21-00.

Литература

1. The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>. (Last update: 10 June 2020).

2. Boytsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Бойцов СА, Погосова НВ, Бубнова МГ и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал 2018; 23 (6): 7–122. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>
3. Writing committee members, Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary. Journal of the American College of Cardiology. 2019, 26028; DOI:10.1016/j.jacc.2019.03.009
4. Brodskaya TA, Nevzorova VA, Repina NI, Bogdanov DYu Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(4): 93–99. (In Russ.) Бродская ТА, Невзорова ВА, Репина НИ, Богданов ДЮ Вопросы оценки сердечно-сосудистого риска в зависимости от этнической принадлежности и поражения органов-мишеней. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. 16(4). 93-99. DOI: 10.15829/1728- 8800- 2017- 4- 93- 99.
5. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal R. Blumenthal screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2010. 6(3): 381-390. DOI:10.20996/1819-6446-2010-6-3-381-390
6. Boytsov SA, Drapkina OM Modern content and improvement of high cardiovascular risk strategy in reducing mortality from cardiovascular diseases. Terapevticheskii Arkhiv. 2021; 93 (1): 4–6. (In Russ.) Бойцов СА, Драпкина ОМ Современное содержание и совершенствование стратегии высокого сердечно-сосудистого риска в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевтический архив. 2021; 93 (1): 4–6. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200543
7. Gusev AV, Gavrilov DV, Korsakov IN, et al. Prospects for the use of machine learning methods for predicting cardiovascular disease. Physician and information technology. 2019. 3: 41-47. (In Russ.) Гусев АВ, Гаврилов ДВ, Корсаков ИН и др. Перспективы использования методов машинного обучения для предсказания сердечно-сосудистых заболеваний. Врач и информационные технологии. 2019. 3: 41-47. http://www.idmz.ru/media/vit_ru/2019/3/vit3_webiomedpdf.pdf
8. Shakhgeldyan C, Geltser B, Kriger A et al. Feature Selection Strategy for Intrahospital Mortality Prediction after Coronary Artery Bypass Graft Surgery on an Unbalanced Sample. Proceeding of 4th International Conference on Computer Science and Application Engineering, CSAE 2020. N108. 1–7. <https://doi.org/10.1145/3424978.3425090>
9. Geltser BI, Tsivanyuk MM, Shakhgeldyan KI, Rublev VYu. Machine learning as a tool for diagnostic and prognostic research in coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(12):3999. (In Russ.) Гельцер БИ, Циванюк ММ, Шахгельдян КИ, Рублев

ВЮ Методы машинного обучения как инструмент диагностических и прогностических исследований при ишемической болезни сердца. Российский кардиологический журнал. 2020. 25(12). 3999. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3999>

10. Scientific and Organizing Committee of the Russian Federation essay. The epidemiology of cardiovascular disease in different regions of Russia (ESSE-RF). Rationale and design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina* 2013; 6: 25-34. Russian (Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследований. Профилактическая медицина 2013; 6: 25-34).

11. Plekhova NG, Nevzorova, VA, Rodionova, LV, et al. Scale of Binary Variables for Predicting Cardiovascular Risk. Institute of Electrical & Electronics Engineers (IEEE). ISBN: 978-1-5386-7532-8. INSPEC Accession Number: 18149155. 2018. P.426-430. DOI: 10.1109/irc.2018.8482216

12. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018. 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

13. Geltser BI, Shahgeldyan KJ, Rublev VY et al. Machine Learning Methods for Prediction of Hospital Mortality in Patients with Coronary Heart Disease after Coronary Artery Bypass Grafting. *Kardiologiya*. 2020;60(10):38-46. (In Russ.) Гельцер БИ, Шахгельдян КИ, Рублев ВЮ и др. Методы машинного обучения в прогнозировании летальных исходов в стационаре у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. *Кардиология* 2020. 60(10): 107-114. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.10.n1170>

14. Belyalov FI. Application of prediction scores in clinical medicine. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(12):23-27. (In Russ.) Белялов ФИ. Использование шкал прогноза в клинической медицине. Российский кардиологический журнал. 2016;(12):23-27. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-23-27>

15. Reddy RK, Mahendra J, Gurusurthy P et al. Identification of Predictable Biomarkers in Conjunction to Framingham Risk Score to Predict the Risk for Cardiovascular disease (CVD) in Non Cardiac Subjects. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015. 9(2): 23–27.

16. Shalnova SA, Imaeva AE, Deev AD et al. Elevated Level of the Natriuretic Peptide Among Adult Population in Regions Participating in the ESSE-RF Study and Its Association With Cardiovascular Diseases and Risk Factors. *Cardiology*. 2017; 57 (12): 43-52. (In Russ.) Шальнова СА, Имаева АЭ, Деев АД и др. Повышенный уровень натрийуретического пептида в популяции взрослого населения регионов - участников ЭССЕ-РФ и его ассоциации с

сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска. Кардиология. 2017;57(12):43-52.
<https://doi.org/10.18087/cardio.2017.12.10065>

17. Chen X, Barywani SB, Hansson P, et al. Impact of changes in heart rate with age on all-cause death and cardiovascular events in 50-year-old men from the general population. *Open Heart* 2019. 6: e000856. doi: 10.1136/openhrt-2018-000856