

## Факторы кардиометаболического риска в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Гельцер Б. И.<sup>1</sup>, Циванюк М. М.<sup>1,2</sup>, Шахгельдян К. И.<sup>1,3</sup>, Емцева Е. Д.<sup>3</sup>, Вишневецкий А. А.<sup>3</sup>

**Цель.** Разработка прогностических моделей обструктивного поражения коронарных артерий (ОПКА) у больных с острым коронарным синдромом без подъема ST (ОКСбпST) по результатам анализа предиктивного потенциала факторов кардиометаболического риска (КМР).

**Материал и методы.** В проспективное наблюдательное когортное исследование было включено 495 пациентов с ОКСбпST с медианой возраста 62 года и 95% доверительным интервалом [60; 64], которым выполнялась инвазивная коронароангиография (КАГ). Было выделено 2 группы лиц, первую из которых составили 345 (69,6%) больных с ОПКА (стеноз  $\geq 50\%$ ), а вторую — 150 (30,4%) без ОПКА ( $< 50\%$ ). Клинико-функциональный статус больных до проведения КАГ оценивали по 29 показателям. Для обработки и анализа данных использовали методы Манна-Уитни, Фишера, хи-квадрат, однофакторную логистическую регрессию (ЛР), а для разработки прогностических моделей — многофакторную ЛР (МЛР), метод опорных векторов (SVM) и случайный лес (СЛ). Точность моделей оценивали по 4 метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность, специфичность и точность.

**Результаты.** Комплексный анализ показателей функционально-метаболического статуса больных позволил выделить факторы КМР, линейно и нелинейно связанные с ОПКА. Методом однофакторной ЛР были определены их весовые коэффициенты и пороговые значения с наибольшим предиктивным потенциалом. Метрики качества лучшего прогностического алгоритма на базе ансамбля из 10 моделей МЛР составили по AUC — 0,82, специфичности и точности — 0,73, чувствительности — 0,75. Предикторами данной модели были 7 показателей в категориальной форме (общий холестерин (ХС)  $\geq 5,9$  ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности  $> 3,5$  ммоль/л, соотношение окружностей талии и бедер  $\geq 0,9$  усл. ед., окружность талии/рост  $\geq 0,69$  усл. ед., индекс атерогенности  $\geq 3,4$  усл. ед., индекс продуктов накопления липидов  $\geq 38,5$  см<sup>3</sup>ммоль/л, мочевая кислота  $\geq 356$  мкмоль/л) и 2 — в непрерывной (ХС липопротеидов высокой плотности и индекс инсулинорезистентности).

**Заключение.** Разработанный алгоритм отбора предикторов позволил определить их прогностически значимые пороговые значения и весовые коэффициенты, характеризующие степень влияния на конечную точку. Ансамбль моделей МЛР демонстрировал наиболее высокую точность прогнозирования ОПКА до проведения КАГ. Прогностическая точность моделей SVM и СЛ была существенно ниже.

**Ключевые слова:** коронарные артерии, обструктивные поражения, острый коронарный синдром, прогнозирование, модели.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при частичной поддержке грантов РФФИ в рамках научных проектов № 20-37-90081, № 19-29-01077.

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, Школа медицины, Владивосток; <sup>2</sup>КГБУЗ Владивостокская клиническая больница № 1, Вла-

дивосток; <sup>3</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, ORCID: 0000-0002-9250-557X, Циванюк М. М.\* — аспирант; врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, кардиолог, ORCID: 0000-0003-3545-3862, Шахгельдян К. И. — д.т.н., доцент, директор; зав. лабораторией анализа больших данных в биомедицине и здравоохранении, ORCID: 0000-0002-4539-685X, Емцева Е. Д. — к.ф.-м.н., доцент кафедры математики и моделирования, ORCID: 0000-0002-9760-5481, Вишневецкий А. А. — магистрант кафедры математики и моделирования, ORCID: 0000-0001-7696-1666.

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

АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИА — индекс атерогенности, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВО — индекс висцерального ожирения, ИИР — индекс инсулинорезистентности, ИПНЛ — индекс продукта накопления липидов, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, КМР — кардиометаболический риск, ЛР — логистическая регрессия, МК — мочевая кислота, МЛР — многофакторная логистическая регрессия, МО — машинное обучение, НПКА — необструктивные поражения коронарных артерий, ОБ — окружность бедер, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема ST, ОПКА — обструктивные поражения коронарных артерий, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, ПАД — пульсовое артериальное давление, ПТВ — предстесовая вероятность, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СЛ — случайный лес, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, AUC — площадь под ROC-кривой, SVM — метод опорных векторов.

Рукопись получена 01.05.2021

Рецензия получена 23.06.2021

Принята к публикации 25.06.2021



**Для цитирования:** Гельцер Б. И., Циванюк М. М., Шахгельдян К. И., Емцева Е. Д., Вишневецкий А. А. Факторы кардиометаболического риска в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4494. doi:10.15829/1560-4071-2021-4494

## Cardiometabolic risk factors in predicting obstructive coronary artery disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome

Geltser B. I.<sup>1</sup>, Tsivanyuk M. M.<sup>1,2</sup>, Shakhgelyan K. I.<sup>1,3</sup>, Emtseva E. D.<sup>3</sup>, Vishnevsky A. A.<sup>3</sup>

**Aim.** To develop predictive models of obstructive coronary artery disease (OPCA) in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS) based on the predictive potential of cardiometabolic risk (CMR) factors.

**Material and methods.** This prospective observational cohort study included 495 patients with NSTE-ACS (median age, 62 years; 95% confidence interval [60; 64]), who underwent invasive coronary angiography (CAG). Two groups of persons were

identified, the first of which consisted of 345 (69,6%) patients with OPCA (stenosis  $\geq 50\%$ ), and the second — 150 (30,4%) without OPCA ( $< 50\%$ ). The clinical and functional status of patients before CAG was assessed including 29 parameters. For data processing and analysis, the Mann-Whitney, Fisher, chi-squared tests and univariate logistic regression (LR) were used. In addition, for the development of predictive models, we used multivariate LR (MLR), support vector machine (SVM)

and random forest (RF). The models was assessed using 4 metrics: area under the ROC-curve (AUC), sensitivity, specificity, and accuracy.

**Results.** A comprehensive analysis of functional and metabolic status of patients made it possible to identify the CMR factors that have linear and nonlinear association with OPCA. Their weighting coefficients and threshold values with the highest predictive potential were determined using univariate LR. The quality metrics of the best predictive algorithm based on an ensemble of 10 MLR models were as follows: AUC — 0,82, specificity and accuracy — 0,73, sensitivity — 0,75. The predictors of this model were 7 categorical (total cholesterol (CS)  $\geq 5,9$  mmol/L, low-density lipoprotein cholesterol  $> 3,5$  mmol/L, waist-to-hip ratio  $\geq 0,9$ , waist-to-height ratio  $\geq 0,69$ , atherogenic index  $\geq 3,4$ , lipid accumulation product index  $\geq 38,5$  cm<sup>3</sup>mmol/L, uric acid  $\geq 356$   $\mu$ mol/L) and 2 continuous (high density lipoprotein cholesterol and insulin resistance index) variables.

**Conclusion.** The developed algorithm for selecting predictors made it possible to determine their significant predictive threshold values and weighting coefficients characterizing the degree of influence on endpoints. The ensemble of MLR models demonstrated the highest accuracy of OPCA prediction before the CAG. The predictive accuracy of the SVM and RF models was significantly lower.

**Keywords:** coronary arteries, obstructive lesion, acute coronary syndrome, prognosis, models.

**Relationships and Activities.** This work was partially supported by the grants from the Russian Foundation for Basic Research within the research projects № 20-37-90081 and № 19-29-01077.

<sup>1</sup>Far Eastern Federal University, School of Medicine, Vladivostok; <sup>2</sup>Vladivostok Clinical Hospital № 1, Vladivostok; <sup>3</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, Shakhgeldyan K. I. ORCID: 0000-0002-4539-685X, Emtseva E. D. ORCID: 0000-0002-9760-5481, Vishnevsky A. A. ORCID: 0000-0001-7696-1666.

\*Corresponding author: m\_tsivanyuk@list.ru

**Received:** 01.05.2021 **Revision Received:** 23.06.2021 **Accepted:** 25.06.2021

**For citation:** Geltser B. I., Tsivanyuk M. M., Shakhgeldyan K. I., Emtseva E. D., Vishnevsky A. A. Cardiometabolic risk factors in predicting obstructive coronary artery disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4494. doi:10.15829/1560-4071-2021-4494

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает одно из лидирующих мест в структуре заболеваемости и смертности населения в большинстве стран мира [1]. К наиболее “агрессивным” факторам кардиометаболического риска (КМР), ассоциированным с ИБС, относят дислипидемию, абдоминальное ожирение, гиперурикемию, гипергликемию, инсулинорезистентность. Коронарные артерии (КА) являются одной из основных мишеней для реализации этих факторов, что иллюстрируется атеросклеротическим ремоделированием КА и клиническими проявлениями различных вариантов ИБС. Показана, в частности, взаимосвязь гиперурикемии и инсулинорезистентности с обструктивным поражением КА (ОПКА) при остром коронарном синдроме (ОКС) [2, 3]. Вместе с тем в последние годы появляется все больше публикаций, указывающих на рост среди больных с подозрением на ИБС числа лиц с интактными КА [4]. В российском исследовании пограничные и гемодинамически значимые стенозы КА у больных с клиническими признаками ИБС по результатам инвазивной коронароангиографии (КАГ) были выявлены только в 40% случаев [5]. Согласно данным национального регистра США необструктивные поражения КА (НПКА) имели место у 58% больных с подозрением на ИБС, а среди пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) — в 13% случаев. По данным других исследований распространенность НПКА при различных вариантах инфаркта миокарда составляла от 5% до 25% [4]. Эти данные явились основанием для совершенствования прогностических алгоритмов, позволяющих оценить степень поражения КА до проведения инвазивной КАГ и ограничить случаи ее необоснованного применения. Так, Juarez-Orozco LE, et al. (2019) [6] разработали модель претестовой вероятности (ПТВ)

ОПКА у больных с подозрением на ИБС, которая была внесена в рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома.

В последние годы для прогностических исследований в клинической кардиологии все чаще используются современные методы машинного обучения (МО), применение которых позволяет обрабатывать большие объемы данных и извлекать новые знания (data mining). Вместе с тем имеется лишь незначительное количество публикаций, в которых данные методы привлекаются для прогнозирования ОПКА у больных с ОКСбпST.

Цель исследования состояла в разработке прогностических моделей ОПКА у больных с ОКСбпST по результатам анализа предиктивного потенциала факторов КМР.

### Материал и методы

В проспективное обсервационное когортное исследование было включено 495 пациентов (313 мужчин и 182 женщины) в возрасте от 30 до 80 лет с медианой 62 лет и 95% доверительным интервалом (ДИ) [60; 64], поступивших в 2017-2020гг в отделение неотложной кардиологии КГБУЗ “Владивостокская клиническая больница № 1” с ОКСбпST без доказанного некроза миокарда по результатам исследования высокочувствительного сердечного тропонина I на анализаторе RADIOMETER AQT90 FLEX (Дания). Оценку риска летального исхода в стационаре выполняли с помощью шкалы GRACE [7]. Низкий риск имел место у 153 (31%) больных, средний — у 312 (63%) и высокий — у 30 (6%). Всем пациентам была выполнена инвазивная КАГ на ангиографической системе TOSHIBA iNFX-8000V (Япония). Среди обследованной когорты было выделено 2 группы лиц. В 1-ю

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика больных с ОКСбпСТ (Ме, 95% ДИ)

Показатель	1 группа (ОПКА), n=345	2 группа (НПКА), n=150	ОШ, 95% ДИ	P-value
Возраст, лет	62 [61; 64]	62 [59; 64]		0,57
Мужчины, абс. (%)	241 (69,9%)	72 (48,3%)	2,5 [1,6; 3,7]	<0,0001
Курящие, абс. (%)	135 (40%)	34 (23%)	2,3 [1,5; 3,7]	0,0001
Бывшие курильщики, абс. (%)	29 (15%)	11 (9%)	1,6 [0,75; 3,8]	0,25
Отягощенная наследственность по ССЗ, абс. (%)	102 (30%)	32 (21%)	1,6 [1,0; 2,6]	0,048
Рост, см	170 [170; 172]	170 [168; 173]		0,36
Вес, кг	82 [80; 84]	84 [80; 86]		0,81
ОТ, см	98 [95; 100]	95 [90; 100]		0,12
ОБ, см	103 [100; 106]	103,5 [100; 107]		0,69
ОТ/ОБ, усл. ед.	1,08 [1,05; 1,1]	1,05 [1,0; 1,1]		0,005
ОТ/рост, усл. ед.	0,58 [0,57; 0,59]	0,57 [0,54; 0,59]		0,14
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,8 [27,6; 28,7]	28,6 [27,4; 30,0]		0,48
САД, мм рт.ст.	140 [140; 155]	135 [135; 145]		0,48
ДАД, мм рт.ст.	75 [75; 80]	80 [80; 85]		0,86
ПАД, мм рт.ст.	60 [60; 60]	60 [55; 60]		0,34
ОХС, ммоль/л	5,6 [5,5; 5,9]	5,3 [5,1; 5,55]		0,012
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,35; 1,6]	1,3 [1,15; 1,4]		0,005
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2 [1,2; 1,25]	1,35 [1,3; 1,4]		<0,0001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,6 [3,4; 3,8]	3,3 [3,0; 3,4]		0,0003
ИИР, усл. ед.	1,2 [1,1; 1,35]	0,9 [0,8; 1,1]		0,0005
ИВО, усл. ед.	1,7 [1,4; 2,1]	1,2 [0,9; 1,6]		0,011
ИПНЛ, см×ммоль/л	49,6 [42,0; 60,3]	36,3 [30,7; 48,5]		0,04
ИА, усл. ед.	3,55 [3,4; 3,9]	2,8 [2,4; 3,2]		<0,0001
Креатинин, мкмоль/мл	90 [88; 93]	79 [76; 83]		<0,0001
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	73,2 [71,35; 74,8]	76,9 [73,2; 82,5]		0,012
Глюкоза, ммоль/л	5,9 [5,8; 6,1]	6,1 [5,8; 6,3]		0,67
СРБ, мг/л	2,0 [1,6; 2,8]	1,05 [0,9; 2,4]		0,14
МК, мкмоль/л	379 [366; 393]	338 [320; 361]		0,007
АГ, абс. (%)	296 (85,8%)	130 (86,1%)	1,0 [0,5; 1,7]	0,96
СД, абс. (%)	31 (9%)	17 (11%)	1,65 [0,9; 3,1]	0,1

**Примечание:** ОШ рассчитывалась только для категориальных признаков.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИА — индекс атерогенности, ИВО — индекс висцерального ожирения, ИИР — индекс инсулинорезистентности, ИМТ — индекс массы тела, ИПНЛ — индекс продукта накопления липидов, МК — мочевая кислота, НПКА — неструктивное поражение коронарных артерий, ОБ — окружность бедер, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема ST, ОПКА — обструктивное поражение коронарных артерий, ОТ — окружность талии, ОШ — отношение шансов, ОХС — общий холестерин, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

вошли 345 (69,6%) больных, имеющих по результатам КАГ гемодинамически значимое сужение КА ( $\geq 50\%$ ), во 2-ю — 150 (30,4%) пациентов с НПКА ( $< 50\%$ ). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом школы медицины Дальневосточного Федерального университета. От всех участников было получено письменное информированное согласие.

Клинико-функциональный статус больных до проведения КАГ оценивали с помощью 29 показате-

лей, содержащих анамнестические, антропометрические и клинико-лабораторные данные. Проводились измерения роста, веса, окружности талии (ОТ), бедер (ОБ), расчёт индекса массы тела, отношений ОТ/ОБ (индексированных к полу), ОТ/рост. Забор венозной крови у пациентов осуществлялся при поступлении в стационар с последующим исследованием на биохимическом анализаторе Mindray BS-800M (Китай). Определяли уровни глюкозы, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой (ХС ЛВП) и низкой (ХС ЛНП) плотности, триглицеридов (ТГ), креатинина, мочевой кислоты (МК). Индексы висцерального ожирения (ИВО), продукта

накопления липидов (ИПНЛ), атерогенности (ИА) рассчитывали по общеизвестным формулам [8]. Индекс инсулинорезистентности (ИИР) определяли по соотношению ТГ/ХС ЛВП [9], а скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — по формуле СКД ЕРІ.

Конечная точка исследования была представлена ОПКА в форме бинарного признака (“отсутствие” или “наличие”). Входные признаки — подгруппа потенциальных предикторов выражалась в форме непрерывных и категориальных переменных. Для обработки и анализа данных использовали методы математической статистики и МО. Первые из них были представлены тестами Фишера, Манна-Уитни, Хи-квадрат и однофакторной логистической регрессией (ЛР) с расчетом весовых коэффициентов по нормализованной выборке. Вторые — методами МО: многофакторной ЛР (МЛР), случайным лесом (СЛ) и методом опорных векторов (SVM). Достоверность признаков и проверка гипотез подтверждалась значением  $p$ -value  $< 0,05$ .

Дизайн исследования включал многоступенчатую процедуру отбора предикторов и состоял из 4 этапов. На первом из них для выделения потенциальных предикторов, линейно связанных с ОПКА, в группах сравнения был проведен анализ 29 факторов КМР. Для непрерывных переменных использовали тест Манна-Уитни, а для категориальных — критерий хи-квадрат. Оценку отношения шансов (ОШ) и их 95% ДИ проводили тестом Фишера. На втором этапе для оценки степени влияния отдельных показателей на результирующую переменную с помощью однофакторных ЛР-моделей определяли их весовые коэффициенты. На третьем этапе на основе однофакторных ЛР-моделей выделяли пороговые значения факторов, обладающие наибольшим предиктивным потенциалом, критерием отбора которых была минимальная величина  $p$ -value. На четвертом этапе для валидации ранее выделенных предикторов с использованием МЛР, СЛ и SVM были построены прогностические модели ОПКА, которые разрабатывались на обучающей выборке (3/4 пациентов) и были верифицированы на тестовой (1/4). Процедура кросс-валидации выполнялась методом Монте-Карло на 100 случайных выборках. Качество моделей оценивали на тестовых данных по 4 метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC), точность, чувствительность и специфичность. Модели разрабатывали путем пошагового включения в их структуру ранее выделенных предикторов в порядке убывания степени их влияния на результирующую переменную. Показатели, которые улучшали качество моделей, считали валидированными предикторами ОПКА. Для увеличения точности прогноза ОПКА разрабатывали ансамбли, состоящие из 10 лучших моделей МЛР. Анализ данных осуществляли на языках R в среде R-studio и Python.

Таблица 2

**Весовые коэффициенты однофакторных ЛР-моделей для оценки вероятности ОПКА (Ме, 95% ДИ)**

Показатель	Весовые коэффициенты	P-value
Возраст	0,4 [-0,7; 1,5]	0,5
Мужской пол	0,9 [0,5; 1,3]	<0,0001
Курящие	0,8 [0,4; 1,3]	0,0002
Бывшие курильщики	0,5 [-0,2; 1,3]	0,2
Отягощенная наследственность по ССЗ	0,5 [0,03; 0,9]	0,04
Рост	1,5 [-0,9; 4,0]	0,2
Вес	0,01 [-1,3; 1,4]	0,98
ОТ	2,5 [0,3; 4,9]	0,03
ОБ	-0,2 [-2,2; 1,8]	0,8
ОТ/ОБ	3,4 [1,3; 5,8]	0,0029
ОТ/рост	1,9 [-1,2; 5,3]	0,26
ИМТ	-3,2 [-13,2; 1,3]	0,3
САД	0,3 [-1,0; 1,6]	0,7
ДАД	-0,25 [-1,7; 1,2]	0,7
ПАД	0,5 [-0,7; 1,7]	0,4
ОХС	1,9 [0,4; 3,4]	0,013
ТГ	3,8 [0,1; 7,8]	0,05
ХС ЛВП	-3,9 [-6,3; -1,7]	0,0007
ХС ЛНП	2,1 [1,0; 3,3]	0,0003
ИИР	1,6 [0,4; 2,9]	0,01
ИВО	4,6 [-0,6; 12,15]	0,19
ИПНЛ	0,004 [-0,001; 0,01]	0,17
ИА	3,5 [1,9; 5,2]	<0,0001
Креатинин	4,7 [2,8; 6,8]	<0,0001
СКФ	-3,35 [-5,7; -1,1]	0,004
Глюкоза	1,35 [-0,7; 3,4]	0,19
СРБ	6,1 [1,1; 13,8]	0,06
МК	1,7 [0,3; 3,1]	0,016
АГ	-0,025 [-0,6; 0,5]	0,9
СД	0,5 [-0,04; 1,1]	0,08

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

Работа выполнена при частичной поддержке грантов РФФИ в рамках научных проектов № 20-37-90081, № 19-29-01077.

### Результаты

На первом этапе исследования проведен межгрупповой анализ факторов, характеризующих клинико-функциональный статус больных, который показал наличие статистически значимых различий по 15 параметрам (табл. 1). При этом максимальный

Таблица 3

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

Пороговые значения	1 группа (ОПКА) n=345	2 группа (НПКА) n=150	ОШ, 95% ДИ	P-value
Возраст, лет мужчины ≥55 женщины ≥65	235 (68%)	84 (56%)	1,7 [1,1; 2,5]	0,01
ОТ, см мужчины ≥105 женщины ≥115	76 (22%)	13 (9%)	3,05 [1,15; 8,1]	0,025
ОТ/ОБ, усл. ед. женщины и мужчины ≥0,9	255 (74%)	75 (50%)	2,9 [1,5; 5,7]	0,0017
ОТ/рост, усл. ед. ≥0,69	48 (14%)	4 (3%)	5,7 [1,25; 26,35]	0,025
ОХС ≥5,9 ммоль/л	148 (43%)	43 (29%)	2,0 [1,3; 3,0]	0,001
ТГ ≥1,6 ммоль/л	157 (45,5%)	48 (32%)	1,75 [1,2; 2,6]	0,006
ХС ЛВП ≤1,1 ммоль/л	129 (37,5%)	30 (20%)	2,4 [1,5; 3,9]	0,0002
ХС ЛНП >3,5 ммоль/л	181 (52,5%)	52 (35%)	2,1 [1,4; 3,1]	0,0004
ИИР ≥1,5 усл. ед.	134 (39%)	40 (27%)	1,75 [1,15; 2,7]	0,009
ИПНЛ ≥38,5 см*ммоль/л	238 (69%)	67 (45%)	2,7 [1,3; 5,45]	0,003
ИА ≥3,4 усл. ед.	190 (55%)	56 (38%)	2,0 [1,3; 3,1]	0,0006
Креатинин, мкмоль/мл женщины ≥94 мужчины ≥87	190 (55%)	47 (31,5%)	2,6 [1,7; 4,05]	<0,0001
СКФ <75 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	193 (56%)	69 (46%)	1,5 [0,1; 2,2]	0,049
МК ≥356 мкмоль/л	210 (61%)	61 (41%)	2,2 [1,35; 3,6]	0,0008

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

уровень достоверности фиксировался у показателей гендерной принадлежности (мужской пол), ХС ЛВП, ИА и креатинина (p-value <0,0001). Наибольшие значения ОШ были связаны с мужским полом (ОШ =2,5) и активным курением (ОШ =2,3). Менее заметная, но статически значимая вероятность ОПКА ассоциировалась с отягощенным по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) семейным анамнезом (ОШ =1,6) и курением в прошлом (ОШ =1,6). Необходимо отметить, что сахарный диабет и артериальная гипертензия (АГ) у больных с ОПКА и НПКА регистрировались с одинаковой частотой. По данным предварительного анализа возраст, рост, ОТ/рост, вес и индекс массы тела обследованных, концентрация глюкозы и С-реактивного белка в крови, систолическое (САД), диастолическое (ДАД) и пульсовое (ПАД) артериальное давление также не влияли на вероятность ОПКА.

На втором этапе исследования были построены однофакторные модели ЛР с расчетом весовых коэффициентов. Данный подход расширяет возможности для обработки и анализа данных за счет более детальной оценки степени влияния потенциальных предикторов на результирующую переменную. По результатам анализа было установлено, что статистически значимый уровень весовых коэффициентов имел место у 13 переменных (табл. 2). Наибольшие значения

весовых коэффициентов ассоциировались с уровнем креатинина (4,7; p<0,0001), ХС ЛВП (-3,9; p=0,0007) и ИА (3,5; p<0,0001). Меньшими по величине, но сопоставимыми по уровню достоверности были показатели ОТ/ОБ (3,4), СКФ (-3,35), ХС ЛНП (2,1), ОХС (1,9), ИИР (1,6), мужской пол (0,9), статус курения (0,8), отягощенная наследственность по ССЗ (0,5). При этом весовые коэффициенты таких факторов, как возраст, рост, ОТ/рост, вес, САД, ДАД, ПАД, наличие АГ, сахарного диабета, уровни С-реактивного белка и глюкозы, ИВО и ИПНЛ, были статистически недостоверными. В разработанных однофакторных моделях большинство весовых коэффициентов имели положительное значение, что указывало на увеличение вероятности ОПКА при наличии этих признаков или повышении их уровня. Напротив, отрицательные значения весовых коэффициентов ХС ЛВП и СКФ свидетельствуют о возрастании риска ОПКА при снижении уровня данных показателей.

На третьем этапе исследования среди показателей, отобранных на предыдущих этапах, с помощью однофакторной ЛР выделяли их пороговые значения, обладающие наибольшим предиктивным потенциалом (табл. 3). Для реализации этой задачи показатели в непрерывной форме были преобразованы в категориальную форму. Результаты анализа позволили выделить возрастные диапазоны



Таблица 4

## Оценка точности прогностических моделей для предтестовой верификации ОПКА

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

**Примечание:** \* — обозначены значения показателей в категориальной форме.

**Сокращения:** ИА — индекс атерогенности, ИИР — индекс инсулинорезистентности, ИПНЛ — индекс продукта накопления липидов, МК — мочевая кислота, МЛР — многофакторная логистическая регрессия, ОБ — окружность бедер, ОПКА — обструктивное поражение коронарных артерий, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, СЛ — случайный лес, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ACC — точность, SN — чувствительность, SP — специфичность, AUC — площадь под ROC-кривой, SVM — метод опорных векторов.

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 гемодинамически значимых поражений КА возрастала в 3 раза ( $p=0,025$ ). Увеличение ОТ/рост  $\geq 0,69$  усл. ед. (ОШ = 5,7,  $p=0,025$ ) и ОТ/ОБ  $\geq 0,9$  усл. ед. (ОШ = 2,9,  $p=0,0017$ ) также увеличивали вероятность ОПКА вне зависимости от гендерной принадлежности обследуемых. Сопоставимые шансы наличия ОПКА ассоциировались с нарушением липидного обмена, проявляющимся увеличением концентрации ОХС  $\geq 5,9$  ммоль/л (ОШ = 2,0,  $p=0,001$ ), ХС ЛНП  $> 3,5$  ммоль/л (ОШ = 2,1,  $p=0,0004$ ) и ТГ  $\geq 1,6$  ммоль/л (ОШ = 1,75,  $p=0,006$ ), а также снижением уровня ХС ЛВП  $\leq 1,1$  ммоль/л (ОШ = 2,4,  $p=0,0002$ ). Аналогичные значения ОШ соотносились с индикаторами ИИР  $\geq 1,5$  усл. ед. (ОШ = 1,75,  $p=0,009$ ), ИПНЛ  $\geq 38,5$  см\*ммоль/л (ОШ = 2,7,  $p=0,003$ ) и ИА  $\geq 3,4$  усл. ед. (ОШ = 2,0,  $p=0,0006$ ). Риск ОПКА повышался при концентрации в сыворотке крови МК  $\geq 356$  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,  $p<0,0001$ ). При этом показатель СКФ  $< 75$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> повышал вероятность ОПКА в 1,5 раза ( $p=0,049$ ). Необходимо отметить, что тестирование предиктивного потенциала отдельных факторов в различных числовых диапазонах позволило выявить прогностически значимые пороговые значения даже среди показателей (ОТ/рост и ИПНЛ), медианные значения которых на предыдущих этапах исследования были не достоверными (табл. 1, 2).

На четвертом этапе исследования на основе методов МЛР, СЛ и SVM были разработаны прогностические модели для оценки вероятности ОПКА

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

### Обсуждение

Высокая распространенность НПКА среди лиц с подозрением на ИБС интенсифицирует разработку прогностических моделей, позволяющих оценить анатомический статус КА до проведения КАГ [4]. Предполагается, что применение этих технологий

позволит сократить неоправданные риски инвазивной КАГ и нерациональные расходы здравоохранения. В настоящем исследовании у 30,4% 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 на этапе претестовой диагностики. Поводом для такого анализа служили известные представления о ключевой роли этих факторов в патогенезе коронарного атеросклероза [10]. В нашей работе путем многоступенчатой процедуры отбора были выделены потенциальные предикторы ОПКА, в число которых входили антропометрические индексы, характеризующие метаболический статус больных. Полученные результаты указывали на то, что предсказательная ценность показателей ОТ/ОБ, ОТ/рост и ИПНЛ была выше, чем ИВО. Ранее было показано, что комбинированные индексы (ИВО, ИПНЛ), включающие липидные показатели, отличаются от изолированных индикаторов липидного обмена более надежной взаимосвязью с поражением КА [11]. В другой работе были представлены данные о том, что ИБС имеет более тесные ассоциации с ОТ/рост и ИВО, чем с ИПНЛ [8]. В нашей работе предиктивный потенциал ОТ/ОБ преобладал над аналогичным ресурсом других антропометрических индексов, что позволило использовать его во всех прогностических моделях.

Инсулинорезистентность является одним из ведущих патогенетических факторов атеросклеротического ремоделирования артериального русла. К суррогатным маркерам этого синдрома относят ИИР, выраженный отношением ТГ/ХС ЛВП [9, 12], который в нашем исследовании демонстрировал значимый предиктивный потенциал (модели 6 и 7). В большинстве публикаций указывается на взаимосвязь ИБС с гиперурикемией, которая является одним из информативных индикаторов КМР [13]. В нашей работе уровень МК в сыворотке крови был линейно и нелинейно связан с ОПКА, а ее концентрация  $\geq 356$  мкмоль/л в 2,2 раза повышала вероятность верификации гемодинамически значимых поражений КА (табл. 3). Это позволило использовать данный показатель в качестве предиктора в ансамбле моделей МЛР (табл. 4). Дисбаланс липидного спектра с повышенной концентрацией ХС ЛНП и снижением уровня ХС ЛВП имеет доказанные причинно-следственные связи с ремоделированием КА [3]. В нашей работе индикаторы атерогенной дислипидемии на этапах отбора демонстрировали высокий предиктивный потенциал и в дальнейшем использовались при построении прогностических алгоритмов (табл. 1-3). При этом прогностические свойства ХС ЛВП проявлялись во всех разработанных моделях, а ХС ЛНП и ИА — только в модели 7.

Сравнительный анализ прогностической точности алгоритмов на основе современных методов МО демонстрировал преимущества ансамбля из 10 моделей, разработанного с помощью МЛР. Метрики качества этой модели имели максимальные значения (AUC — 0,82, ACC — 0,73, SN — 0,75, SP — 0,73), что соответствовало высокой точности прогноза. Ранее было показано, что базовая и клиническая модели CAD Consortium, разработанные для претестовой верификации ОПКА у лиц с подозрением на ИБС, обеспечили точность прогноза по метрике AUC — 0,75 и 0,79, соответственно [4]. В пилотном исследовании DISCHARGE 2020г с участием 1440 пациентов с подозрением на ИБС предсказательная точность шкалы CAD Consortium составила по AUC — 0,73 [14]. Вместе с тем имеются лишь единичные работы, в которых ПТВ ОПКА оценивали у пациентов с ОКСбпСТ. Так, на когортах больных из исследований PURSUIT и GUSTO-IV были разработаны прогностические модели для верификации НПКА со значением AUC — 0,827 и 0,796, соответственно [4]. В европейском многоцентровом исследовании с участием 9993 больных с инфарктом миокарда была разработана модель для определения вероятности НПКА с точностью по AUC — 0,756 [4]. Результаты, полученные в нашей работе, являются конкурентоспособными и сопоставимыми с лучшими прогностическими показателями в данной области. Отчасти это обусловлено разработкой ансамблевого алгоритма. Этот подход все чаще используется в прогностических исследованиях, т.к. демонстрирует лучшие результаты по сравнению с другими методами, примененными к тем же наборам данных.

**Ограничения исследования** могут быть связаны с недостаточным объемом выборки, ограниченным спектром анализируемых факторов и методов МО.

### Заключение

На основе комплексного анализа данных, характеризующих функционально-метаболический статус больных с ОКСбпСТ, был разработан алгоритм отбора предикторов для прогнозирования ОПКА. Ансамбль моделей на основе комбинации 10 прогностических алгоритмов МЛР демонстрировал наиболее высокие метрики качества (AUC — 0,82, точность и специфичность — 0,73, чувствительность — 0,75). Модели на основе SVM и СЛ обладали существенно меньшей прогностической точностью. Перспективы дальнейших исследований в этой области связаны с совершенствованием прогностических моделей за счет расширения спектра предикторов и методов МО, включая многослойные искусственные нейронные сети.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при частичной поддержке грантов РФФИ в рамках научных проектов № 20-37-90081, № 19-29-01077.

## Литература/References

1. The World Health Organization. The top 10 causes of death. 2020. (In Russ.) ВОЗ. 10 ведущих причин смерти в мире. 2020. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
2. Liang L, Hou X, Baine KR, et al. The association between hyperuricemia and coronary artery calcification development: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Cardiology*. 2019;42(11):1079-86. doi:10.1002/clc.23266.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020;41(44):4255.
4. Geltser BI, Tsivanyuk MM, Shakhgelyan KI, Rublev VYu. 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.) Гельцер Б.И., Циванюк М.М., Шахгельян 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.
5. 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 предтестовой 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.
6. 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.
7. Collet J, Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2021;42(14):1289-367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
8. Shalnova SA, Deev AD, Muromtseva GA, et al. Relation of anthropometric indexes and coronary heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(3):11-6. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Муромцева Г.А. и др. Антропометрические индексы и их связь с ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(3):11-6. doi:10.15829/1728-8800-2018-3-11-16.
9. Geltser BI, Orlova-Ilyinskaya VV, Vetrova OO, et al. Assessment of cardiometabolic risk factors in various phenotypes of masked hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2422. (In Russ.) Гельцер Б.И., Орлова-Ильинская В.В., Ветрова О.О. и др. Оценка факторов кардиометаболического риска при различных фенотипах "маскированной" артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2422. doi:10.15829/1728-8800-2020-2422.
10. Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(4):7-13. (In Russ.) Шлякто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(4):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.
11. Amato MC, Giordano C, Galia M, et al. AlkaMeSy Study Group: Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010;33:920-2. doi:10.2337/dc09-1825.
12. Yazıcı D, Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:277-304. doi:10.1007/978-3-319-48382-5\_12.
13. Biscaglia S, Ceconi C, Malagu M, et al. Uric acid and coronary artery disease: An elusive link deserving further attention. *International Journal of Cardiology*. 2016;213:28-32. doi:10.1016/j.ijcard.2015.08.086.
14. Feger S, Ibes P, Napp AE, et al. Clinical pre-test probability for obstructive coronary artery disease: insights from the European DISCHARGE pilot study. *European Radiology*. 2020;31:1471-81. doi:10.1007/s00330-020-07175-z.