

Гельцер Б. И.<sup>1</sup>, Шахгельдян К. И.<sup>2</sup>, Домжалов И. Г.<sup>1</sup>, Куксин Н. С.<sup>2</sup>, Котельников В. Н.<sup>1</sup>, Кокарев Е. А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Школа медицины, о. Русский, п. Аякс, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Владивостокский государственный университет», Институт информационных технологий, Владивосток, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1», Владивосток, Россия

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ШКАЛ-РИСКОМЕТРОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА ГОСПИТАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

<i>Цель</i>	Сравнительная оценка эффективности шкал-рискометров в прогнозировании госпитальной смертности (ГС) у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) на электрокардиограмме после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и разработка новых моделей на основе методов машинного обучения.
<i>Материал и методы</i>	Проведено одноцентровое когортное ретроспективное исследование по данным 4675 электронных историй болезни пациентов с ИМпСТ (3202 мужчины и 1473 женщины) с медианой возраста 63 года, которым выполнялось экстренное ЧКВ. Было выделено 2 группы лиц: 1-ю составили 318 (6,8%) больных, умерших в стационаре, 2-ю – 4359 (93,2%) пациентов с благоприятным исходом. Для оценки риска смерти в стационаре использовали шкалы GRACE, CADILLAC, TIMI-Ste, RAMI и РЕКОРД. Прогностические модели смерти в стационаре, предикторами которых являлись суммы баллов этих шкал, были разработаны с помощью одно- и многофакторной логистической регрессии, стохастического градиентного бустинга и искусственных нейронных сетей (ИНС). По данным модели ИНС выполняли стратификацию риска неблагоприятных событий путем расчета медианных значений прогнозируемых вероятностей ГС в группах сравнения.
<i>Результаты</i>	Сравнительный анализ прогностической ценности отдельных шкал на исследуемой когорте больных ИМпСТ показал различное качество стратификации риска смерти в стационаре после ЧКВ. Наибольшую точность прогноза имела шкала GRACE, а наименьшую – RAMI. Шкалы CADILLAC и TIMI-Ste обладали приемлемой и сопоставимой прогностической способностью, а шкала РЕКОРД демонстрировала значительную долю ложноположительных результатов. Интегративная модель ИНС, предикторами которой были балльные оценки 5 шкал, превосходила по точности прогноза алгоритмы одно- и многофакторной логистической регрессии и стохастического градиентного бустинга. На основе данных модели ИНС стратифицирована вероятность смерти в стационаре с выделением групп низкого (<0,3%), среднего (0,3–9%), высокого (9–17%) и очень высокого (>17%) риска.
<i>Заключение</i>	Шкалы GRACE, CADILLAC и TIMI-Ste имеют преимущества в точности стратификации риска смерти в стационаре у больных ИМпСТ после ЧКВ по сравнению со шкалами RAMI и РЕКОРД. Интегративная модель ИНС, объединяющая прогностический ресурс 5 анализируемых шкал, имела лучшие критерии качества, а алгоритм стратификации, построенный на данных этой модели, отличался точной идентификацией больных ИМпСТ с высоким и очень высоким риском смерти в стационаре после ЧКВ.
<i>Ключевые слова</i>	Инфаркт миокарда; чрескожное коронарное вмешательство; госпитальная летальность; прогнозирование
<i>Для цитирования</i>	Geltser B.I., Shakhgeldyan K.I., Domzhalov I.G., Kuksin N.S., Kotelnikov V.N., Kokarev E.A. Comparative Analysis of the Effectiveness of Riskometer Scales in Predicting the Risk of in-Hospital Mortality in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction After Percutaneous Coronary Intervention. <i>Kardiologiya</i> . 2024;64(8):48–55. [Russian: Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Домжалов И.Г., Куксин Н.С., Котельников В.Н., Кокарев Е.А. Сравнительный анализ эффективности шкал-рискометров в прогнозировании риска госпитальной смертности у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства. <i>Кардиология</i> . 2024;64(8):48–55].
<i>Автор для переписки</i>	Котельников Владимир Николаевич. E-mail: 671235@mail.ru

### Введение

Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) на электрокардиограмме относится к наиболее опасным клиническим формам ишемической болезни сердца. По данным Росстата, в 2020 г. смертность от инфаркта миокарда

(ИМ) в Российской Федерации составляла 39,7 на 100 тыс. населения [1], а госпитальная смертность (ГС) при ИМпСТ достигала 14% [2]. В странах Европы ГС при ИМпСТ варьирует от 6 до 14%, что указывает на сопоставимые значения этих показателей и необходимость прогнозирования неблагоприятных исходов.

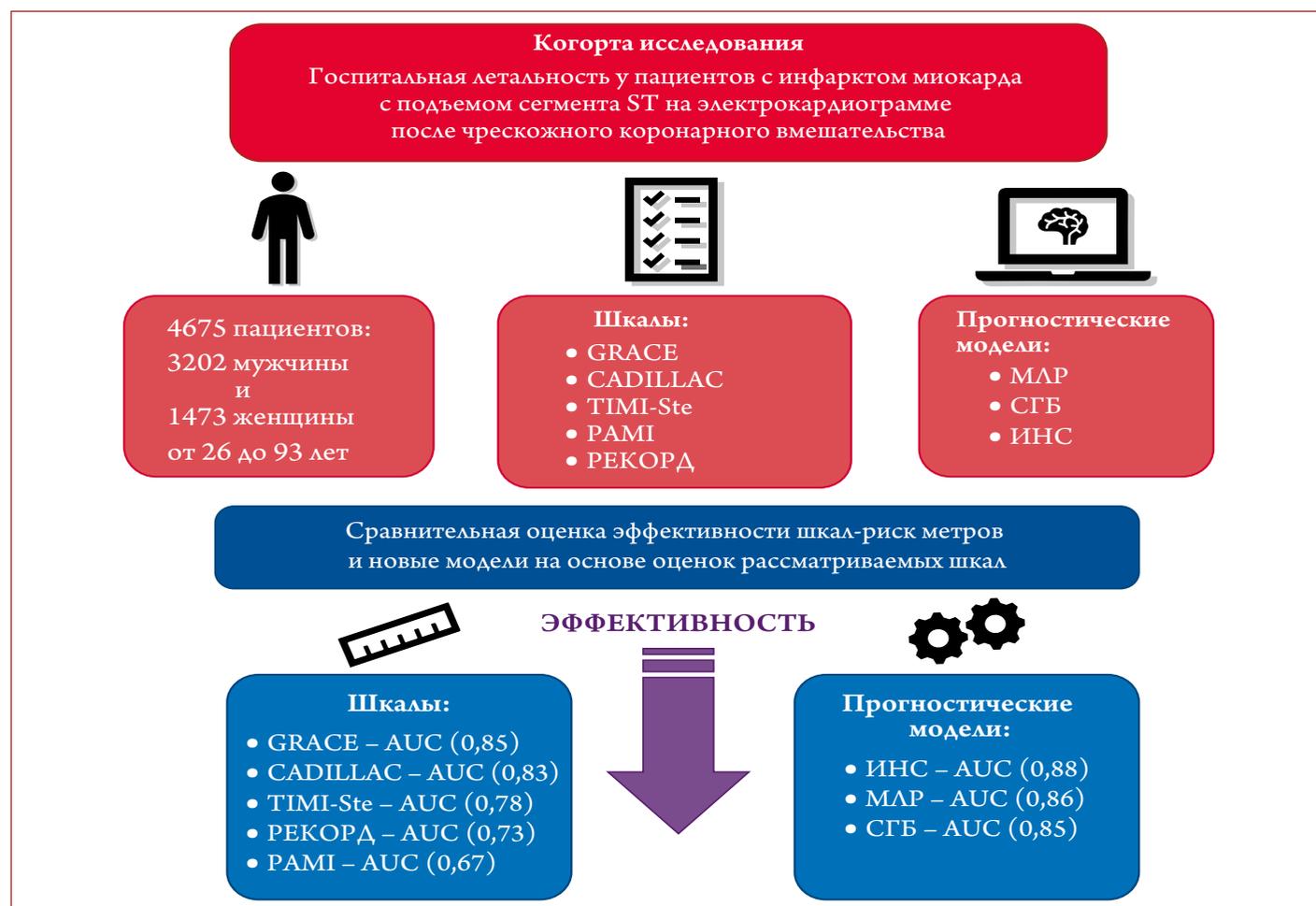
гоприятных событий на различных горизонтах наблюдения [3]. Для реализации этой задачи профессиональными сообществами различных стран разработаны и валидированы прогностические шкалы, к наиболее известным из которых относятся GRACE (Global Registry of Acute Cardiac Events risk score), TIMI for STEMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction ST elevation – TIMI-Ste), CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications), PAMI (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction) и РЕКОРД [4–8]. Структура всех указанных шкал включает данные о возрасте больных и классе острой сердечной недостаточности (ОСН) по классификации Killip. В большинстве из шкал в качестве предикторов используются такие показатели, как частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое артериальное давление (САД) и наличие сахарного диабета (СД) 2-го типа. В отдельных шкалах прогностическими факторами служат показатели лабораторных и инструментальных исследований: концентрация гемоглобина и креатинина крови, гематокрит, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), трехсосудистое поражение коронарного русла (ТПКР), степень восстановле-

ния коронарного кровотока по критериям ТИМІ (0–2) и др. Ранее показано, что классические шкалы имеют определенные ограничения в оценке вероятности смерти в стационаре у больных ИМпСТ после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [9]. Вместе с тем ЧКВ является приоритетной стратегией реваскуляризации миокарда и все шире используется в клинической практике, что актуализирует необходимость прогнозирования его ближайших и отдаленных результатов. В настоящее время создаются прогностические инструменты с использованием новых предикторов и современных технологий обработки и анализа больших данных, к которым относятся методы машинного обучения (МО) [10]. В отличие от традиционного статистического анализа, алгоритмы МО предполагают меньшее количество допущений и имеют более высокую прогностическую точность.

### Цель

Сравнительная оценка эффективности шкал-рискометров в прогнозировании ГС у больных ИМпСТ после ЧКВ и разработке новых моделей на основе методов МО.

**Центральная иллюстрация.** Сравнительный анализ эффективности шкал-рискометров в прогнозировании риска госпитальной смертности у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства



ИНС – искусственная нейронная сеть; СГБ – стохастический градиентный бустинг; МЛР – многофакторная логистическая регрессия.

## Материал и методы

Выполнено одноцентровое когортное ретроспективное исследование, в рамках которого анализировали показатели из 4675 электронных историй болезни пациентов (3202 мужчины и 1473 женщины) с ИМпСТ в возрасте 63 [55; 70] года (от 26 до 93 лет), поступивших в 2015–2021 гг. в Региональный сосудистый центр ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1» г. Владивостока. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом ДВФУ.

**Критерии включения** в исследование: подтвержденный диагноз ИМпСТ и выполнение ЧКВ в 1-е сутки стационарного лечения.

**Критерии исключения:** ИМ без подъема сегмента ST, нестабильная стенокардия, отсутствие показаний к проведению ЧКВ.

Всем пациентам была выполнена экстренная инвазивная коронарография (КГ) с последующей транслюминальной баллонной ангиопластикой со стентированием инфарктсвязанной артерии на ангиографической системе General Electric Innova 3100. Выделено 2 группы больных: в 1-ю вошли 318 (6,8%) больных, умерших в период пребывания в стационаре, во 2-ю – 4357 (93,2%) пациентов с благоприятным исходом. Причиной смерти у 117 больных был кардиогенный шок, у 55 – рецидивирующие желудочковые тахикардии, у 43 – механические осложнения, у 37 – тяжелая сердечная недостаточность, у 34 – полиорганная недостаточность на фоне тяжелой сочетанной патологии и инфекционных осложнений, у 32 – повторный ИМ.

Дизайн исследования включал 3 этапа. На первом из них в сравниваемых группах был проведен статистический анализ значений 16 предикторов, используемых в анализируемых шкалах. На втором этапе определяли способность шкал стратифицировать риск смерти в стационаре на исследуемой выборке. На третьем этапе разрабатывали прогностические модели ГС. В алгоритмах на основе однофакторной логистической регрессии в качестве единственного предиктора использовали сумму баллов каждой из шкал. Структура моделей многофакторной логистической регрессии, стохастический градиентный бустинг (СГБ) и искусственная нейронная сеть (ИНС) включали 5 предикторов в форме балльных оценок анализируемых шкал (см. табл. 5).

Методы статистического анализа включали тесты Лиллиефорса, хи-квадрат, критерий Фишера, критерий Манна–Уитни и однофакторную логистическую регрессию. Показатели представлены в виде медианы и межквартильного интервала –  $Me [Q1; Q3]$ , так как их распределение не соответствовало нормальному. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Методы МО включали многофакторную логистическую регрессию, СГБ и ИНС. Архитектура полносвязной ИНС состояла из 2 скрытых слоев

с функцией активации Relu, включавших 10 и 8 нейронов соответственно.

## Результаты

Для анализа риска смерти в стационаре использовали 16 предикторов, входящих в структуру шкал GRACE, CADILLAC, TIMI-Ste, RAMI и РЕКОРД (табл. 1).

По результатам КГ выделяли больных с ТПКР и нарушением коронарной перфузии после ЧКВ (TIMI 0–2). В связи с тем что категориальные признаки шкалы GRACE: подъем сегмента ST, диагностически значимое повышение уровня кардиоспецифических ферментов, остановка сердца на момент поступления у всех больных были с нулевой дисперсией, эти признаки не рассматривались в качестве предикторов смерти в стационаре. Стратификация риска смерти в стационаре проводилась по балльной системе оценок, предусмотренной для каждой шкалы (табл. 2). Конечная точка исследования была представлена показателем ГЛ у больных ИМпСТ после ЧКВ от всех причин в форме категориального бинарного признака («отсутствие» или «развитие»).

По данным модели ИНС выполняли стратификацию риска неблагоприятных событий путем расчета медианных значений прогностических вероятностей смерти в стационаре в группах сравнения. Полученные медианные значения соотносили с границами низкого и очень высокого риска. Граница, разделяющая умеренный и высокий риск, определялась как среднее арифметическое между медианами прогностической вероятности смерти в стационаре в группах выживших и умерших пациентов (табл. 3). Качество прогностических моделей оценивали по 6 метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность (Sen), специфичность (Sp), прогностическое значение положительного результата теста (PPV), прогностическое значение отрицательного результата теста (NPV), среднее значение точности измерений и отзыва (F1).

Межгрупповой анализ значений предикторов смерти в стационаре, входящих в структуру отдельных шкал, показал, что большинство из них имеют статистически значимые различия (табл. 4).

Так, в 1-й группе преобладали лица старшего возраста, у пациентов были меньшие значения массы тела, САД и более высокая ЧСС. По сравнению с лицами с благоприятным исходом у умерших больных уровни гемоглобина, гематокрита, ФВ ЛЖ были статистически значимо ниже, а класс ОСН по классификации Killip и уровень креатинина – выше. Необходимо отметить, что в анамнезе больных 1-й группы значительно чаще фиксировался СД 2-го типа, а распространенность артериальной гипертензии была сопоставимой. Важной характеристикой лиц этой группы было отсроченное время начала реперфузионной терапии, которое имело у 71,7% больных и ассоциировалось с увеличением вероятности смерти в стационаре почти в 2 раза (отношение шансов – ОШ 1,9;  $p < 0,0001$ ). В отличие от лиц с благопри-

Таблица 1. Предикторы анализируемых шкал рискметрии

Шкала	Предикторы
GRACE	Возраст, ЧСС, САД, класс ОЧН по классификации Killip, креатинин, остановка сердца на момент поступления, подъем сегмента ST, диагностически значимое повышение уровня кардиоспецифических ферментов
TIMI-Ste	Возраст, класс ОЧН по классификации Killip, ЧСС, САД, масса тела, СД 2-го типа, АГ, стенокардия в анамнезе, время до реваскуляризации >4 ч, ПИМ
CADILLAC	Возраст, класс ОЧН по классификации Killip, СКФ, ФВ ЛЖ, кровотоков по TIMI (0–2), гематокрит, ТПКР
РЕКОРД	Возраст, класс ОЧН по классификации Killip, САД, СД 2-го типа, элевация сегмента ST, гемоглобин
РАMI	Возраст, класс ОЧН по классификации Killip, ЧСС, СД 2-го типа, ПИМ

ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ОЧН – острая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; ПИМ – передний инфаркт миокарда; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction (Шкала оценки коронарного кровотока); ТПКР – трехсосудистое поражение коронарного русла.

Таблица 2. Стратификация риска смерти в стационаре у больных ИМпСТ после ЧКВ на основе анализируемых шкал

Предиктор	1-я группа (n=318)	2-я группа (n=4357)	ОШ (95% ДИ)	PPV	p
<b>GRACE</b>					
Сумма баллов, Ме [Q1; Q3]	194 [163; 223]	135 [117; 157]	—	—	<0,0001
Низкий риск (<126 баллов)	17 (5,32%)	1573 (36,11%)	0,1 (0,06–0,16)	0,01	<0,0001
Средний риск (126–154 балла)	46 (14,45%)	1602 (36,76%)	0,29 (0,21–0,4)	0,03	<0,0001
Высокий риск (>154 баллов)	255 (80,23%)	1182 (27,13%)	10,9 (8,19–14,44)	0,18	<0,0001
<b>TIMI-Ste</b>					
Сумма баллов Ме [Q1; Q3]	6 [4,75; 7]	5 [4; 6]	—	—	<0,0001
Низкий риск (0–4 балла)	80 (25%)	1959 (44,95%)	0,41 (0,32–0,53)	0,04	<0,0001
Средний риск (5–6 баллов)	161 (50,7%)	2158 (49,54%)	1,05 (0,83–1,31)	0,07	0,706
Высокий риск (7–14 баллов)	77 (24,3%)	240 (5,51%)	5,48 (4,11–7,3)	0,24	<0,0001
<b>CADILLAC</b>					
Сумма баллов Ме [Q1; Q3]	9 [7; 11]	4 [2; 7]	—	—	<0,0001
Низкий риск (0–2 балла)	15 (4,79%)	1628 (37,37%)	0,08 (0,05–0,14)	0,01	<0,0001
Средний риск (3–5 баллов)	52 (16,17%)	1378 (31,62%)	0,42 (0,31–0,57)	0,04	<0,0001
Высокий риск (6–18 баллов)	251 (79,04%)	1351 (31,01%)	8,72 (6,32–11)	0,16	<0,0001
<b>РАMI</b>					
Сумма баллов Ме [Q1; Q3]	7 [5; 10]	4 [2; 7]	—	—	<0,0001
Низкий риск (0–2 балла)	26 (8,18%)	1113 (25,55%)	0,26 (0,17–0,39)	0,02	<0,0001
Средний риск (3–6 баллов)	104 (32,7%)	2132 (48,94%)	0,51 (0,4–0,65)	0,05	<0,0001
Высокий риск (7–15 баллов)	188 (59,12%)	1112 (25,51%)	4,22 (3,34–5,33)	0,14	<0,0001
<b>РЕКОРД</b>					
Сумма баллов Ме [Q1; Q3]	3 [3; 4]	2 [1; 3]	—	—	<0,0001
Низкий риск (0–1 балл)	17 (5,33%)	1438 (33%)	0,11 (0,07–0,19)	0,01	<0,0001
Высокий риск (2–6 баллов)	301 (94,67%)	2919 (67%)	8,34 (5,33–14,28)	0,09	<0,0001

ИМпСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; PPV – прогностическое значение положительного результата теста.

ятым исходом ЧКВ у умерших в 2 раза чаще фиксировались наличие ТПКР и недостаточная степень восстановления коронарной перфузии (TIMI 0–2), что значительно повышало риск смерти в стационаре (ОШ 2,5 и 2,6 соответственно). Признак локализации ИМпСТ в передней стенке ЛЖ также ассоциировался с возрастающей вероятностью смерти в стационаре после ЧКВ (ОШ 1,5;  $p < 0,0001$ ). Стратификация риска смерти в стационаре с помощью классических шкал на исследуемой когорте демонстрировала их различную прогностическую ценность (см. табл. 2). Так, расчет ОШ показал, что среди больных, относящихся к группе вы-

сокого риска неблагоприятного исхода, вероятность смерти в стационаре увеличивалась от 4,2 раза по шкале РАMI до 11 раз по шкале GRACE. Напротив, диапазоны значений балльной оценки, относящиеся к категории низкого риска, доминировали среди лиц с благоприятным исходом и обладали обратной связью с ГЛ, что подтверждалось значениями ОШ: 0,08 (CADILLAC) – 0,41 (TIMI-Ste). В подгруппе среднего риска также фиксировалась обратная зависимость от ГЛ, но по сравнению с когортой низкого риска она была менее выраженной (ОШ 0,29–0,51). Исключение составила шкала TIMI-Ste, которая демонстрировала отсутствие меж-

Таблица 3. Стратификация риска смерти в стационаре у больных ИМпСТ после ЧКВ по данным модели ИНС

Уровень риска, %	Диапазоны вероятности смерти в стационаре	PPV
Низкий	<0,3	0,01
Средний	0,3–9	0,04
Высокий	9–17	0,13
Очень высокий	>17	0,32

ИМпСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИНС – искусственная нейронная сеть; PPV – прогностическое значение положительного результата теста.

Таблица 4. Значения предикторов шкал-рискометров у больных ИМпСТ после ЧКВ в сравниваемых группах

Предиктор	1-я группа (n=318)	2-я группа (n=4357)	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст, годы (Me [Q1; Q3])	71 [63; 78]	62 [55; 69]	—	<0,0001
Масса тела, кг (Me [Q1; Q3])	78 [70; 85]	80 [71; 90]	—	<0,0001
Класс ОСН по Killip, баллы (Me [Q1; Q3])	3 [2; 4]	1 [1; 2]	—	<0,0001
ЧСС, уд/мин (Me [Q1; Q3])	86 [72; 100]	72 [65; 80]	—	<0,0001
САД, мм рт. ст. (Me [Q1; Q3])	110 [90; 130]	130 [120; 150]	—	<0,0001
Hb, г/л (Me [Q1; Q3])	132 [118; 144]	141 [129; 151]	—	<0,0001
Ht, % (Me [Q1; Q3])	35,8 [32; 39,23]	38,3 [34,9; 41,7]	—	<0,0001
Cr, мкмоль/л (Me [Q1; Q3])	130 [96; 196]	97 [81; 115]	—	<0,0001
СКФ, мл/мин (Me [Q1; Q3])	45,6 [30,8; 70,4]	77,6 [58,8; 99]	—	<0,0001
ФВ ЛЖ, % (Me [Q1; Q3])	47 [38; 55]	56 [50; 61]	—	<0,0001
ТПКР	108 (33,96%)	738 (16,94%)	2,5 (1,97–3,22)	<0,0001
ТІМІ 0–2	10 (3,14%)	64 (1,47%)	2,6 (1,3–5,05)	0,01
Время до реваскуляризации >4 ч	228 (71,7%)	2534 (58,17%)	1,9 (1,4–2,4)	<0,0001
ПИМ	178 (55,97%)	2017 (46,30%)	1,5 (1,17–1,85)	0,0001
АГ	168 (52,83%)	2099 (48,19%)	1,2 (0,96–1,51)	0,1232
СД 2-го типа	100 (31,45%)	830 (19,05%)	1,9 (1,5–2,5)	<0,0001

ИМпСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ОСН – острая сердечная недостаточность; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; Hb – гемоглобин; Ht – гематокрит; Cr – креатинин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ТПКР – трехсосудистое поражение коронарного русла; ТІМІ – Thrombolysis In Myocardial Infarction (шкала оценки коронарного кровотока); ПИМ – передний инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет.

групповых различий для данной категории риска (ОШ 1,05; p=0,706). Вместе с тем эта шкала имела наибольшее значение метрики PPV в группе больных высокого риска, свидетельствующее о высокой вероятности истинно положительных результатов прогнозирования смерти в стационаре. Наименьшее значение этого индикатора фиксировалось у шкалы РЕКОРД, что обусловлено значительной долей ложноположительных случаев идентификации смерти в стационаре среди больных с благоприятным исходом ЧКВ.

На третьем этапе исследования были разработаны 5 моделей однофакторной логистической регрессии с использованием в качестве единственного предиктора суммы баллов отдельных шкал (табл. 5). Данные для обучения, кросс-валидации и заключительного тестирования были разделены следующим образом: 30% – для заключительного тестирования, 70% – для обучения и кросс-валидации, которая проводилась методом стратифицированного Монте-Карло на 50 выборках. Анализ данных и разработка моделей выполнялись на языке Python.

Сравнительный анализ индикаторов качества прогностических алгоритмов однофакторной логистической регрес-

сии показал вариабельность метрики AUC от 0,673 в модели на основе шкалы РАМІ до 0,849 в модели GRACE, что указывало на высокие прогностические свойства последней. Эта модель отличалась также наибольшими значениями других индикаторов качества: Sp, PPV и F1. Второй по точности прогноза была модель CADILLAC, а наименьшие значения метрик качества модели РАМІ свидетельствовали о ее низком прогностическом потенциале для оценки вероятности смерти в стационаре на исследуемой когорте. Модели однофакторной логистической регрессии с балльными предикторами шкал РЕКОРД и ТІМІ-Ste имели приемлемую точность прогноза, но по ряду параметров качества уступали модели CADILLAC. Для повышения точности прогноза ГЛ нами разработаны интегративные модели на основе методов МО: многофакторной логистической регрессии, СГБ и ИНС, где в качестве предикторов использовали комбинацию балльных оценок 5 анализируемых шкал (рис. 1).

Сравнительный анализ достоверности различий метрики AUC, полученной на тестовых выборках 8 моделей, подтверждал прогностические преимущества шкалы GRACE по отношению к другим алгоритмам однофакторной логи-

Таблица 5. Оценка точности прогностических моделей ГЛ у больных ИМпСТ после ЧКВ

Модель	Выборка для валидации						Тестовая выборка					
	AUC	Sen	Sp	PPV	NPV	F1	AUC	Sen	Sp	PPV	NPV	F1
ОЛР РАМІ, сумма баллов	0,673	0,6	0,67	0,091	0,962	0,161	0,666	0,588	0,668	0,107	0,96	0,181
ОЛР РЕКОРД, сумма баллов	0,73	0,682	0,694	0,122	0,97	0,21	0,728	0,674	0,693	0,137	0,967	0,228
ОЛР TIMI-Ste, сумма баллов	0,783	0,765	0,692	0,079	0,99	0,146	0,783	0,781	0,688	0,125	0,983	0,215
ОЛР CADILLAC, сумма баллов	0,828	0,818	0,705	0,101	0,989	0,179	0,824	0,76	0,725	0,105	0,987	0,186
ОЛР GRACE, сумма баллов	0,849	0,75	0,766	0,14	0,985	0,239	0,839	0,771	0,769	0,143	0,986	0,239
МАР GCRPT	0,858	0,8	0,778	0,093	0,992	0,167	0,84	0,737	0,78	0,092	0,991	0,164
СГБ GCRPT	0,846	0,778	0,769	0,086	0,992	0,157	0,842	0,789	0,784	0,095	0,992	0,17
ИНС GCRPT	0,88	0,818	0,832	0,158	0,992	0,267	0,856	0,78	0,806	0,134	0,99	0,228

ГЛ – госпитальная летальность; ИМпСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; AUC – площадь под ROC-кривой; Sen – чувствительность; Sp – специфичность; PPV – прогностическое значение положительного результата теста; NPV – прогностическое значение отрицательного результата теста; F1 – среднее значение точности измерений и отзыва; ОЛР – однофакторная логистическая регрессия; МАР – многофакторная логистическая регрессия; СГБ – стохастический градиентный бустинг; ИНС – искусственная нейронная сеть; GCRPT – комбинированная модель по данным шкал GRACE; CADILLAC; РЕКОРД; РАМІ; TIMI-Ste.

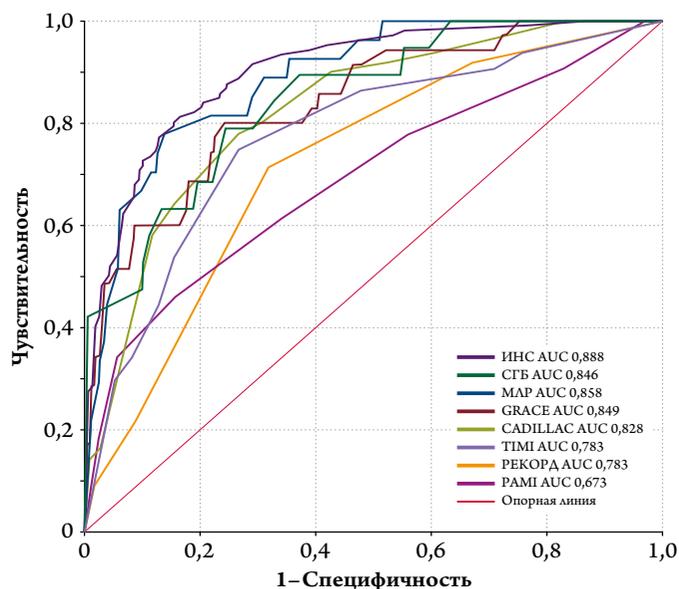
стической регрессии ( $p < 0,0001$ ) и сопоставимые значения данного индикатора с моделями на основе многофакторной логистической регрессии и СГБ ( $p = 0,17$  и  $p = 0,10$  соответственно; табл. 6).

При этом модель ИНС превосходила по точности прогноза алгоритмы одно- и многофакторных моделей и СГБ, что подтверждалось наибольшими значениями основных метрик качества (AUC 0,88; Sp 0,832; PPV 0,158 и F1 0,267) и результатами проверки статистических гипотез ( $p < 0,0001$ ). На основе данных этой модели нами стратифицирована вероятность смерти в стационаре с выделением групп низкого (<0,3%), среднего (0,3–9%), высокого (9–17%) и очень высокого (>17%) риска (см. табл. 3). Корректность стратификации подтверждалась последовательным ростом значений метрики PPV при увеличении категории риска (0,01; 0,04; 0,13 и 0,32 соответственно).

## Обсуждение

В последние годы методы предиктивной аналитики все шире используются в клинической медицине, что подтверждается возрастающим числом научных исследований, направленных на совершенствование инструментов прогнозирования [11]. В нашей работе 2 из 5 анализируемых шкал (GRACE и РЕКОРД) были сформированы по результатам одноименных регистров больных с острым коронарным синдромом и 3 (РАМІ, CADDILLAC и TIMI-Ste) – по данным регистров больных с уточненным диагнозом ИМпСТ. При этом только шкала CADILLAC включает индикаторы поражения коронарного русла и восстановления коронарного кровотока, что ассоциируется с более точной стратификацией риска смерти в стационаре после эндоваскулярной реваскуляризации. Вместе с тем оценка значений 16 факторов, входящих в структуру этих шкал, показала, что большинство из них имеет статистически значимую взаимосвязь с конечной точкой исследования (см. табл. 4). Полученные результаты подтверждают данные об универсальной прогности-

Рисунок 1. ROC-кривые одно- и многофакторных моделей госпитальной летальности



ИНС – искусственная нейронная сеть; СГБ – стохастический градиентный бустинг; МАР – многофакторная логистическая регрессия.

ческой способности выделенных ранее индикаторов риск-метрии для определения вероятности смерти в стационаре при различных вариантах острого ишемического повреждения миокарда [12].

Оценка прогностической ценности отдельных шкал в исследуемой когорте демонстрировала различное качество стратификации риска смерти в стационаре после ЧКВ (см. табл. 2). Наибольшую точность прогноза имела шкала GRACE, что ассоциируется с оптимальным набором клинических признаков, характеризующих текущий статус кровообращения, а наименьшую – шкала РАМІ. Шкала CADILLAC обладала второй по значимости прогностической способностью, что может объясняться наличием в ее структуре факторов ТПКР, ФВ ЛЖ, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и TIMI (0–2), имеющих тесную взаимосвязь с конеч-

Таблица 6. Результаты сравнения метрики AUC в прогностических моделях

№	Модель	AUC	95% ДИ	p
1	ОЛР РАМИ, сумма баллов	0,666	(0,660–0,672)	$P_{1-2}<0,0001$ ; $P_{1-3}<0,0001$ ; $P_{1-4}<0,0001$ ; $P_{1-5}<0,0001$ ; $P_{1-6}<0,0001$ ; $P_{1-7}<0,0001$ ; $P_{1-8}<0,0001$
2	ОЛР РЕКОРД, сумма баллов	0,728	(0,724–0,733)	$P_{2-1}<0,0001$ ; $P_{2-3}<0,0001$ ; $P_{2-4}<0,0001$ ; $P_{2-5}<0,0001$ ; $P_{2-6}<0,0001$ ; $P_{2-7}<0,0001$ ; $P_{2-8}<0,0001$
3	ОЛР TIMI-Ste, сумма баллов	0,783	(0,779–0,788)	$P_{3-1}<0,0001$ ; $P_{3-2}<0,0001$ ; $P_{3-4}<0,0001$ ; $P_{3-5}<0,0001$ ; $P_{3-6}<0,0001$ ; $P_{3-7}<0,0001$ ; $P_{3-8}<0,0001$
4	ОЛР CADILLAC, сумма баллов	0,824	(0,821–0,831)	$P_{4-1}<0,0001$ ; $P_{4-2}<0,0001$ ; $P_{4-3}<0,0001$ ; $P_{4-5}<0,0001$ ; $P_{4-6}<0,0001$ ; $P_{4-7}<0,0001$ ; $P_{4-8}<0,0001$
5	ОЛР GRACE, сумма баллов	0,839	(0,833–0,845)	$P_{5-1}<0,0001$ ; $P_{5-2}<0,0001$ ; $P_{5-3}<0,0001$ ; $P_{5-4}<0,0005$ ; $P_{5-6}=0,17$ ; $P_{5-7}<0,10$ ; $P_{5-8}<0,0001$
6	МЛР GCRPT	0,840	(0,832–0,847)	$P_{6-1}<0,0001$ ; $P_{6-2}<0,0001$ ; $P_{6-3}<0,0001$ ; $P_{6-4}<0,0001$ ; $P_{6-5}=0,17$ ; $P_{6-7}=0,13$ ; $P_{6-8}<0,0001$
7	СГБ GCRPT	0,842	(0,836–0,848)	$P_{7-1}<0,0001$ ; $P_{7-2}<0,0001$ ; $P_{7-3}<0,0001$ ; $P_{7-4}<0,0001$ ; $P_{7-5}=0,10$ ; $P_{7-6}=0,13$ ; $P_{7-8}<0,0001$
8	ИНС GCRPT	0,856	(0,849–0,864)	$P_{8-1}<0,0001$ ; $P_{8-2}<0,0001$ ; $P_{8-3}<0,0001$ ; $P_{8-4}<0,0001$ ; $P_{8-5}<0,0001$ ; $P_{8-6}<0,0001$ ; $P_{8-7}<0,0001$

AUC – площадь под ROC-кривой; ДИ – доверительный интервал; ОЛР – однофакторная логистическая регрессия; МЛР – многофакторная логистическая регрессия; СГБ – стохастический градиентный бустинг; ИНС – искусственная нейронная сеть; GCRPT – комбинированная модель по данным шкал GRACE; CADILLAC; РЕКОРД; РАМИ; TIMI-Ste;  $P_{1-8}$  – достоверность различий в группах сравнения.

ной точкой исследования [3]. Шкала РЕКОРД, созданная по данным российского регистра больных с ОКС, несмотря на сопоставимую с CADILLAC вероятность идентификации пациентов с высоким риском смерти в стационаре (ОШ 8,34 и 8,72 соответственно), продемонстрировала значительную долю ложноположительных результатов, на что указывали низкие значения метрики PPV. Отчасти искажение результатов прогноза при использовании этой шкалы может объясняться тем, что ЧКВ было выполнено менее 1/3 пациентов, включенных в этот регистр. Шкала TIMI-Ste, разработанная по результатам исследования InTIME II (Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II), выполненного на когортах больных с ИМпСТ, имела приемлемое качество стратификации групп высокого риска смерти в стационаре, что подтверждалось наибольшим значением истинно положительных результатов. В исследованиях других авторов сопоставление качества прогноза ГС у больных ИМпСТ после

ЧКВ также демонстрировало преимущество шкал GRACE, CADDILLAC и TIMI-Ste по отношению к другим инструментам стратификации [13].

В настоящее время продолжается активный поиск новых предикторов неблагоприятных событий, ассоциированных с ИМпСТ [14, 15]. В различных публикациях вновь выделенные предикторы смерти в стационаре у этой категории больных чаще всего были представлены показателями коморбидности, уровнем лейкоцитов крови, соотношением ее форменных элементов, критериальными границами ФВ ЛЖ, фибрилляцией предсердий, длительностью периодов симптом–дверь, симптом–баллон, признаками неуспешности ЧКВ (феномены slow-flow и no-reflow) и др. [9, 16]. В последние годы была усовершенствована анатомическая шкала – калькулятор SYNTAX SCORE за счет включения в ее структуру 6 клинико-функциональных показателей (возраст, пол, ФВ ЛЖ, СКФ, наличие хронической обструктивной болезни легких и поражения периферических артериальных бассейнов). Вместе с тем разработанная на этой основе шкала SYNTAX SCORE 2, по данным ряда исследований, имеет недостаточную воспроизводимость и прогностическую точность, в том числе за счет ограниченного набора клинических признаков, необходимых для идентификации больных ИМпСТ с высоким риском смерти в стационаре [17].

В нашем исследовании концепция повышения качества стратификации риска смерти в стационаре базировалась на разработке прогностических моделей на основе современных методов МО, предикторами которых были суммы баллов анализируемых шкал, что позволяет унифицировать систему измерения вероятностных оценок неблагоприятных событий и разработать интегрированные прогностические модели. Результаты исследования демонстрировали более высокую прогностическую точность однофакторных моделей на основе суммы баллов шкал GRACE и CADILLAC, что подтверждает прогностическую ценность факторов, входящих в их структуру. Максимальные значения метрик качества интегрированной модели на основе ИНС свидетельствуют, что объединение прогностического ресурса анализируемых шкал существенно повышает точность стратификации риска смерти в стационаре. Надежность модели ИНС подтверждалась оценкой вероятности неблагоприятных исходов в когорте больных с очень высоким риском смерти в стационаре, которая по метрике PPV составляла 0,32 (см. табл. 3).

Ограничения исследования могут быть связаны с его ретроспективным характером, невключением в анализ шкалы SYNTAX SCORE 2 в связи с недостаточным набором клинических признаков для стратификации рисков неблагоприятных событий и необходимостью валидации разработанных моделей на когортах больных ИМпСТ из других лечебных учреждений.

## Заключение

Результаты исследования показали, что по сравнению со шкалами РЕКОРД и PAMI прогностические инструменты GRACE, CADILLAC и TIMI-Ste имеют преимущества в стратификации риска смерти в стационаре у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства. Модели однофакторной логистической регрессии на основе шкал GRACE и CADILLAC обладали более высокой прогностической ценностью, чем модели на базе других шкал. Интегративная модель искусственной нейронной сети, включающая комбинацию балльных оценок 5 шкал, имела лучшие критерии качества, чем модели многофакторной логистической ре-

грессии и стохастический градиентный бустинг. Алгоритм стратификации, построенный на данных этой модели, отличался точной идентификацией больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с высоким и очень высоким риском смерти в стационаре после чрескожного коронарного вмешательства.

## Финансирование

Работа выполнена в рамках проекта FZNS-2023-0010 Госзадания ДВФУ.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.10.2023

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Federal State Statistics Service. Health in Russia. 2021. Statistical book. - М.: Rosstat; 2021. - 171p. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России. 2021. Статистический сборник. - М.: Росстат, 2021. - 171 с. Доступно на: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2021.pdf>]
2. Alekyan B.G., Boytsov S.A., Manoshkina E.M., Ganyukov V.I. Myocardial revascularization in Russian Federation for acute coronary syndrome in 2016-2020. *Kardiologiya*. 2021;61(12):4-15. [Russian: Алекян Б.Г., Бойцов С.А., Маношкина Е.М., Ганюков В.И. Реваскуляризация миокарда в Российской Федерации при остром коронарном синдроме в 2016-2020 гг. *Кардиология*. 2021;61(12):4-15]. DOI: 10.18087/cardio.2021.12.n1879
3. Geltser B.I., Shahgeldyan K.I., Domzhalov I.G., Kuksin N.S., Kokaev E.A., Kotelnikov V.N. et al. Prediction of in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):31-9. [Russian: Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Домжалов И.Г., Куксин Н.С., Кокарев Е.А., Котельников В.Н. и др. Прогнозирование внутригоспитальной летальности у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):31-9]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5414
4. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091. DOI: 10.1136/bmj.38985.646481.55
5. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, Grines CL, Tchong JE, Garcia E et al. Prediction of Mortality After Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction: The CADILLAC risk score. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(9):1397-405. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.041
6. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000;102(17):2031-2037. DOI: 10.1161/01.CIR.102.17.2031
7. Addala S, Grines CL, Dixon SR, Stone GW, Boura JA, Ochoa AB et al. Predicting mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (PAMI risk score). *The American Journal of Cardiology*. 2004;93(5):629-32. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.11.036
8. Erlikh A.D. A Scale for Early Assessment of Risk of Death and Death or Myocardial Infarction during Initial Hospitalization of Patients with Acute Coronary Syndromes (based on Data from the RECORD Registry). *Kardiologiya*. 2010;50(10):11-6. [Russian: Эрликх А.Д. Шкала для ранней оценки риска смерти и развития инфаркта миокарда в период пребывания в стационаре больных с острыми коронарными синдромами (на основе данных регистра РЕКОРД). *Кардиология*. 2010;50(10):11-6]
9. Bessonov I.S., Kuznetsov V.A., Sapozhnikov S.S., Gorbatenko E.A., Shadrin A.A. The risk score for in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Kardiologiya*. 2021;61(9):11-9. [Russian: Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Сапожников С.С., Горбатенко Е.А., Шадрин А.А. Шкала оценки риска госпитальной летальности у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. *Кардиология*. 2021;61(9):11-9]. DOI: 10.18087/cardio.2021.9.n1720
10. Deng L, Zhao X, Su X, Zhou M, Huang D, Zeng X. Machine learning to predict no reflow and in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction that underwent primary percutaneous coronary intervention. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2022;22(1):109. DOI: 10.1186/s12911-022-01853-2
11. Ahsan MM, Siddique Z. Machine learning-based heart disease diagnosis: A systematic literature review. *Artificial Intelligence in Medicine*. 2022;128:102289. DOI: 10.1016/j.artmed.2022.102289
12. Méndez-Eirín E, Flores-Ríos X, García-López F, Pérez-Pérez AJ, Estévez-Loureiro R, Piñón-Esteban P et al. Comparación del valor predictivo pronóstico de los scores TIMI, PAMI, CADILLAC y GRACE en el SCACEST sometido a ICP primario o de rescate. *Revista Española de Cardiología*. 2012;65(3):227-33. DOI: 10.1016/j.recresp.2011.10.019
13. Wang C-H, Wang H-T, Wu K-H, Cheng F-J, Cheng C-I, Kung C-T et al. Comparison of Different Risk Scores for Prediction of In-Hospital Mortality in STEMI Patients Treated with PPCI. *Emergency Medicine International*. 2022;2022:5389072. DOI: 10.1155/2022/5389072
14. Öcal L, Keskin M, Cerşit S, Eren H, Özgün Çakmak E, Karagöz A et al. Systemic immune-inflammation index predicts in-hospital and long-term outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Coronary Artery Disease*. 2022;33(4):251-60. DOI: 10.1097/MCA.0000000000001117
15. Kalkan S, Cagan Efe S, Karagöz A, Zeren G, Yılmaz MF, Şimşek B et al. A New Predictor of Mortality in ST-Elevation Myocardial Infarction: The Uric Acid Albumin Ratio. *Angiology*. 2022;73(5):461-9. DOI: 10.1177/00033197211066362
16. Kawamura Y, Yoshimachi F, Murotani N, Karasawa Y, Nagamatsu H, Kasai S et al. Comparison of Mortality Prediction by the GRACE Score, Multiple Biomarkers, and Their Combination in All-comer Patients with Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Internal Medicine*. 2023;62(4):503-10. DOI: 10.2169/internalmedicine.9486-22
17. Garg S, Girasis C, Sarno G, Goedhart D, Morel M-A, Garcia-Garcia HM et al. The SYNTAX score revisited: A reassessment of the SYNTAX score reproducibility. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2010;75(6):946-52. DOI: 10.1002/ccd.22372