

Гельцер Б. И.¹, Шахгельдян К. И.^{1,2}, Назаров Д. А.³,
Ветрова О. О.¹, Котельников В. Н.¹, Карпов Р. С.⁴

¹ ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Школа биомедицины, Владивосток, Россия

² ФГБОУ ВО «Владивостокский государственный университет экономики и сервиса»,
«Институт информационных технологий», Владивосток, Россия

³ ФГБУН «Институт автоматизации и процессов управления» ДВО РАН, Владивосток, Россия

⁴ ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН,
«Научно-исследовательский институт кардиологии», Томск, Россия

МЕТОДЫ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ В ОЦЕНКЕ РИСКОВ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ ПРИ «МАСКИРОВАННОЙ» АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

<i>Цель</i>	Разработка моделей прогнозирования рисков поражения органов-мишеней (ПОМ) при различных фенотипах «маскированной» артериальной гипертензии (МАГ) на основе методов машинного обучения (МО).
<i>Материал и методы</i>	Проведен когортный ретроспективный анализ 284 историй болезни пациентов (261 мужчина, 23 женщины), медиана возраста 38 лет. В 1-ю группу вошли 125 больных артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени с низким и умеренным риском, во 2-ю – 159 лиц с нормальным уровнем «офисного» артериального давления (АД), подвергавшихся хроническому воздействию профессиональных стрессоров. Проводили суточное мониторирование АД (СМАД), ультразвуковое исследование сердца и сонных артерий, определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) с помощью формулы СКД-ЕРІ. Фенотипирование МАГ осуществляли путем кластеризации данных СМАД, а прогнозирование рисков ПОМ – с помощью анализа отношения шансов (ОШ) и методов МО: случайный лес (СЛ) и искусственные нейронные сети (ИНС). Обработку данных выполняли на языке R в среде RStudio.
<i>Результаты</i>	По данным СМАД и кластерного анализа у 121 (76,1%) обследованного лица 2-й группы была диагностирована МАГ и верифицированы ее фенотипы: систолодиастолический – СДМАГ (43,8%), изолированный систолический – ИСМАГ (35,5%) и изолированный диастолический – ИДМАГ (20,7%). По сравнению с устойчивой АГ у лиц с различными фенотипами МАГ выявлены как превышение, так и снижение отдельных показателей СМАД. Так, у лиц с ИДМАГ средние уровни систолического и диастолического АД в течение суток были достоверно ниже, чем при АГ, а при СДМАГ – значительно выше. Анализ ОШ демонстрировал, что вероятность ПОМ различной локализации ассоциировалась с определенными фенотипами МАГ. При этом ИСМАГ характеризовалась максимальным риском гломерулярной гиперфильтрации, ИДМАГ – снижением СКФ и сосудистым ремоделированием, СДМАГ – гипертрофией миокарда левого желудочка. Разработанные модели прогнозирования рисков ПОМ на основе методов СЛ и ИНС показали высокую точность, которая обеспечивалась многоступенчатыми процедурами отбора предикторов и перекрестной проверки.
<i>Заключение</i>	Современные технологии МО позволяют совершенствовать риск-стратификацию больных с различными клиническими вариантами АГ.
<i>Ключевые слова</i>	«Маскированная» артериальная гипертензия; поражение органов-мишеней; прогнозирование; методы машинного обучения
<i>Для цитирования</i>	Geltser B. I., Shakhgelydyan K. I., Nazarov D. A., Vetrova O. O., Kotelnikov V. N., Karpov R. S. Machine Learning Methods in Assessing the Risks of Target Organ Damage in Masked Hypertension. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(5):107–114. [Russian: Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Назаров Д.А., Ветрова О.О., Котельников В.Н., Карпов Р.С. Методы машинного обучения в оценке рисков поражения органов-мишеней при «маскированной» артериальной гипертензии. <i>Кардиология</i> . 2020;60(5):107–114.]
<i>Автор для переписки</i>	Котельников Владимир Николаевич. E-mail: 671235@mail.ru

Артериальная гипертензия (АГ) – одна из самых актуальных проблем современного здравоохранения из-за возрастающей распространенности и тяжелого экономического бремени для государства и общества. Именно поэтому внимание экспертного сообщества фокусируется на вопросах ранней диагностики и снижения риска

ассоциированных с ней сердечно-сосудистых осложнений (ССО). «Маскированная» АГ (МАГ) относится к клиническому варианту эссенциальной АГ, при котором среднесуточное амбулаторное артериальное давление (АД) составляет $\geq 130/80$ мм рт. ст. и/или среднедневное АД $\geq 135/85$ мм рт. ст. и/или средненочное АД $\geq 120/70$ мм рт. ст. при нормальном уровне клинического АД [1, 2]. В ряде работ используют различные синонимы МАГ, уточняющие характеристику этого состояния: «скрытая» АГ, «изолированная домашняя гипертензия», «инверсионная гипертензия белого халата» и др. [3]. Распространенность МАГ в различных исследованиях существенно варьирует, но чаще всего диапазон разброса составляет 10–30%, что зависит от гендерных, возрастных, антропометрических характеристик обследуемых лиц, их расовой принадлежности, социально-экономического статуса и других факторов [2–4]. В последние годы значительно возросло количество исследований, посвященных различным аспектам МАГ, в том числе оценке рисков поражения органов-мишеней (ПОМ) [5]. Показано, что у пациентов с МАГ индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и индекс относительной толщины (ИОТ) задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) достоверно выше, чем у лиц с нормальным АД, а скорость распространения пульсовой волны и уровень центрального АД соответствуют норме [6, 7]. В других работах у пациентов с МАГ зафиксированы увеличение толщины интимы-медии (ТИМ) и повышение жесткости артерий в сочетании с гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ) [7, 8]. У больных МАГ изучались также индивидуальные особенности суточного профиля АД, показатели которого сопоставлялись с признаками ПОМ различной локализации [9, 10]. Отмечено, в частности, что ночной фенотип МАГ чаще ассоциируется с более высоким, чем утренний или дневной фенотипы, риском ПОМ и возрастающей вероятностью развития ССО. Установлено, что у пациентов с изолированной систолической МАГ (ИСМАГ) и систолодиастолической МАГ (СДМАГ) ТИМ достоверно больше, чем при изолированной диастолической МАГ (ИДМАГ) [7]. Фенотип МАГ на рабочем месте ассоциируется с видом профессиональной деятельности, интенсивностью воздействия тех или иных стрессоров, психофизиологическим статусом отдельных индивидуумов [2]. Показано, что в этих случаях выраженность стрессорных факторов прямо коррелирует с уровнем диастолического АД (ДАД) и ИММЛЖ. Вместе с тем в научной литературе недостаточно данных о взаимосвязи отдельных фенотипов МАГ с ПОМ различной локализации и прогнозирования рисков их развития с учетом особенностей суточного профиля АД. В ряде работ показано, что использование для этих целей методов машинного обучения повышает точность расчетов и их прогностическую

ценность. Так, с помощью мультиномиальной регрессии описаны взаимосвязи МАГ, АГ «белого халата» и устойчивой АГ с ГЛЖ, атеросклерозом сонных артерий (СА) и микроальбуминурией [5, 8]. Вместе с тем постоянное совершенствование технологий искусственного интеллекта позволяет повысить качество анализа клинических данных и точность прогнозирования ССО.

Цель – исследования разработка моделей прогнозирования рисков ПОМ при различных фенотипах МАГ на основе методов машинного обучения.

Материал и методы

Когортное ретроспективное исследование проведено по результатам анализа 284 историй болезни пациентов (261 мужчина, 23 женщины) в возрасте от 18 до 55 лет (медиана 38 лет при 95% доверительном интервале – ДИ от 36 до 39 лет), находившихся на стационарном обследовании и лечении в ФГКУ «1477 Военно-морской клинический госпиталь» МО РФ в 2015–2018 гг. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Школы биомедицины Дальневосточного федерального университета. Все обследованные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В 1-ю группу вошли 125 больных с ранее диагностированной АГ 1–2-й степени с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском, во 2-ю группу – 159 лиц с нормальным или высоким нормальным «офисным» АД, подвергавшихся хроническому воздействию профессиональных стрессоров и проходивших плановое ежегодное медицинское обследование. У лиц 2-й группы в анамнезе отсутствовали зафиксированные эпизоды повышения АД, а также клиничко-функциональные и лабораторные признаки эндокринной и цереброваскулярной патологии, ишемической болезни сердца, острых инфекционно-воспалительных и хронических заболеваний в стадии обострения.

При поступлении в стационар всем обследованным проводили суточное мониторирование АД (СМАД) на регистраторе ВРLab V.05.02.00 (Россия) с его измерениями в фазу декомпрессии осциллометрическим методом. Мониторинг начинали в 9–10 ч утра, интервалы между измерениями составляли 15 мин днем и 30 мин ночью. Анализировали следующие показатели: средний уровень систолического АД (САД) и ДАД за сутки, день и ночь, вариабельность САД и ДАД, индекс площади САД и ДАД, среднесуточное пульсовое АД (ПАД), степень ночного снижения, величину утреннего подъема (ВУП) и его скорость. За нормативные значения принимали общепринятые показатели у здоровых лиц [3]. Ультразвуковое ис-

следование сердца и СА проводили на аппарате Vivid-9. Определяли конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, толщину ЗСЛЖ (ТЗСЛЖ) в диастолу, толщину межжелудочковой перегородки, ТИМ в области бифуркации общей СА. Признаком ремоделирования артериального русла считали ТИМ >0,9 мм. ИОТ ТЗСЛЖ рассчитывали по формуле:

$$(2 \times \text{ТЗСЛЖ}) / \text{КДР ЛЖ}.$$

Для исключения влияния гендерного фактора на расчет рисков ремоделирования ЛЖ показатель ИММЛЖ нормировали на верхнюю границу его референсных значений, ассоциированных с полом: 115 г/м² – для мужчин, 95 г/м² – для женщин с вычислением относительного ИММЛЖ (ОИММЛЖ). По соотношению показателей ОИММЛЖ и ИОТ ТЗСЛЖ выделяли лиц с нормальной геометрией сердца, концентрическим ремоделированием, концентрической и эксцентрической гипертрофией. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали с использованием формулы СКД-ЕРІ. Выделяли лиц с гломерулярной гиперфильтрацией (СКФ >120 мл/мин/1,73 м²) и гипофильтрацией (СКФ <80 мл/мин/1,73 м²).

Обработку и анализ данных выполняли в несколько этапов. На первом этапе по результатам СМАД из группы пациентов с нормальным и высоким нормальным офисным АД были выделены лица с нормальным АД (n=38) и МАГ (n=121). Для верификации гемодинамических фенотипов МАГ использовали 4 критериальных фактора СМАД (средние значения САД и ДАД за день и ночь), которые после предварительной процедуры снижения размерности методом Uniform Manifold Approximation and Projection (UMAP) [11] подвергались геометрической кластеризации методом Density-based spatial clustering of applications with noise (DBSCAN) [12]. Для оценки качества кластеризации использовали индекс Дэвиса–Болдина, значение которого меньше 1 свидетельствует о приемлемости ее результатов [11]. С помощью теста Манна–Уитни анализировали различия показателей СМАД и признаков ПОМ в группах сравнения. На следующем этапе исследования с помощью теста Фишера и отношения шансов (ОШ) оценивали риск ПОМ при различных фенотипах МАГ и устойчивой АГ. Для оценки линейных ассоциаций показателей СМАД и ПОМ использовали корреляционный анализ по Пирсону. Наличие нелинейных взаимосвязей определяли методами машинного обучения (случайный лес – СЛ, искусственные нейронные сети – ИНС), с помощью которых были разработаны прогностические модели. Для построения ИНС использовали многослойную архитектуру (1–6 скрытых слоев с 7–25 нейронами в каждом). Модели разрабатывали на обучающей выборке, которая составляла ¾ от всех данных, и верифицировали на тестовой вы-

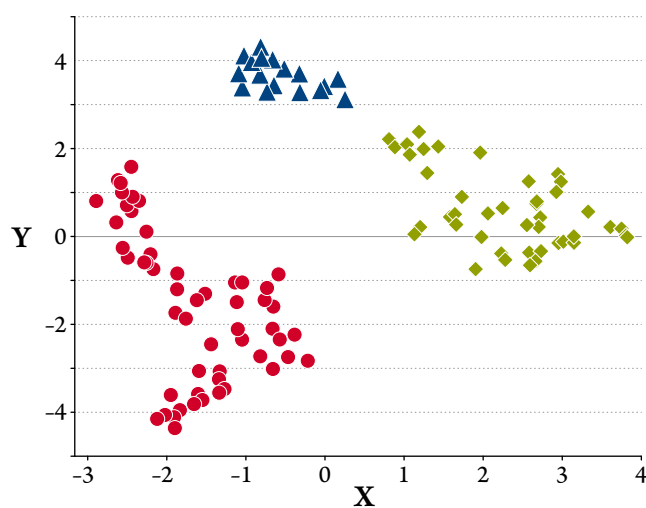
борке (¼ часть данных). Для оценки точности моделей использовали 2 метрики: среднюю относительную ошибку аппроксимации (СООА), при уровне которой более 15% модели исключались из дальнейшего анализа, и множественный коэффициент детерминации (R²). Последний показатель характеризует информативность предикторов, а его стремление к 1 указывает на возрастающую точность моделей. Анализ данных осуществляли на языке R в среде RStudio v. 1.0.153. Для построения ИНС использовали библиотеку neuralnet [13, 14].

Результаты

По результатам СМАД среди обследованных с нормальным уровнем офисного АД были выделены 38 (23,9%) лиц с «истинной» нормотензией и 121 (76,1%) – с МАГ. Верификацию ее гемодинамических фенотипов осуществляли с использованием комбинации современных методов обработки биомедицинских данных (UMAP и DBSCAN), что позволило с высокой точностью (индекс Дэвиса–Болдина 0,72) выделить 3 кластера МАГ: СДМАГ – 53 (43,8%) обследованных лиц, ИСМАГ – 43 (35,5%) и ИДМАГ – 25 (20,7%) (рис. 1).

Большинство показателей СМАД в отдельных кластерах МАГ достоверно отличались от контроля, за исключением ночного САД при ИДМАГ, значение которого соответствовало уровню у лиц с нормальным АД (табл. 1). По сравнению с больными устойчивой АГ

Рисунок 1. Геометрическая кластеризация в признаковом пространстве показателей САД и ДАД за день и ночь у лиц с МАГ



По осям X и Y графика: комплексные нелинейные преобразования комбинации современных методов обработки биомедицинских данных в относительных единицах; 1 – систолодиастолическая МАГ; 2 – изолированная систолическая МАГ; 3 – изолированная диастолическая МАГ. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; МАГ – «маскированная» артериальная гипертензия.

Таблица 1. Показатели СМАД у лиц с нормальным АД, МАГ и АГ

Показатель	Нормальное АД (n=38)	АГ (n=125)	МАГ (n=121)		
			СДМАГ (n=53)	ИСМАГ (n=43)	ИДМАГ (n=25)
САД день, мм рт. ст.	124 (от 120 до 127)	138 (от 136 до 141)	143,5 (от 139 до 147) p ₀ <0,0001 p ₁ =0,051	139 (от 136 до 141) p ₀ <0,0001 p ₁ =0,83	119 (от 117 до 122) p ₀ <0,01 p ₁ <0,0001
САД ночь, мм рт. ст.	106,5 (от 104 до 109)	120 (от 119 до 123)	126 (от 122 до 129) p ₀ <0,0001 p ₁ =0,025	119 (от 117 до 121) p ₀ <0,0001 p ₁ =0,23	106 (от 104 до 109) p ₀ =0,86 p ₁ <0,0001
ДАД день, мм рт. ст.	75 (от 71 до 77)	89 (от 87 до 91)	90 (от 89 до 92) p ₀ <0,0001 p ₁ =0,15	79 (от 78 до 81) p ₀ <0,001 p ₁ <0,0001	83 (от 80 до 86) p ₀ <0,0001 p ₁ <0,001
ДАД ночь, мм рт. ст.	63 (от 59 до 65)	76 (от 75 до 78)	79 (от 77 до 82) p ₀ <0,0001 p ₁ =0,016	66 (от 63 до 68) p ₀ <0,01 p ₁ <0,0001	70 (от 68 до 74) p ₀ <0,0001 p ₁ <0,01

Данные представлены в виде медианы и 95% доверительного интервала. p₀ – для различий показателей между группами МАГ и нормального АД, p₁ – для различий показателей между группами МАГ и АГ. СМАД – суточное мониторирование артериального давления; АД – артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия; МАГ – «маскированная» артериальная гипертензия; СДМАГ – систолическая «маскированная» артериальная гипертензия; ИСМАГ – изолированная систолическая «маскированная» артериальная гипертензия; ИДМАГ – изолированная диастолическая «маскированная» артериальная гипертензия.

Таблица 2. Признаки поражения органов-мишеней у лиц с нормальным АД, МАГ и АГ

Показатель	Нормальное АД (n=38)	МАГ (n=159)	СДМАГ (n=53)	ИСМАГ (n=43)	ИДМАГ (n=25)	АГ (n=125)
ОИММЛЖ, усл. ед.	0,77 (от 0,73 до 0,81)	0,8 (от 0,77 до 0,81) p ₀ =0,035 p ₁ <0,0001	0,81 (от 0,79 до 0,83) p ₀ =0,0044 p ₁ =0,005	0,78 (от 0,73 до 0,8) p ₀ =0,54 p ₁ <0,00001	0,79 (от 0,73 до 0,89) p ₀ =0,19 p ₁ =0,03	0,88 (от 0,83 до 0,91) p ₀ <0,0001
ИОТ ЗСЛЖ, усл. ед.	0,36 (от 0,35 до 0,363)	0,377 (от 0,36 до 0,38) p ₀ =0,008 p ₁ =0,0044	0,38 (от 0,36 до 0,39) p ₀ =0,009 p ₁ =0,09	0,375 (от 0,36 до 0,39) p ₀ =0,045 p ₁ =0,014	0,367 (от 0,35 до 0,38) p ₀ =0,18 p ₁ =0,034	0,384 (от 0,383 до 0,39) p ₀ <0,0001
СКФ, мл мин / 1,73 м ²	94,6 (от 89 до 100,1)	96,9 (от 92,25 до 102,5) p ₀ =0,43 p ₁ =0,004	96,93 (от 86,77 до 104,8) p ₀ =0,54 p ₁ =0,027	109,4 (от 97,5 до 111,5) p ₀ =0,02 p ₁ <0,0001	87,9 (от 74,3 до 94,3) p ₀ =0,0496 p ₁ =0,18	88,8 (от 84,4 до 95,1) p ₀ =0,25
ТИМ, мм	0,78 (от 0,74 до 0,83)	0,82 (от 0,79 до 0,86) p ₀ =0,14 p ₁ =0,005	0,84 (от 0,8 до 0,88) p ₀ =0,06 p ₁ =0,1	0,775 (от 0,72 до 0,83) p ₀ =0,82 p ₁ =0,0005	0,9 (от 0,8 до 1) p ₀ =0,03 p ₁ =0,78	0,9 (от 0,86 до 0,92) p ₀ =0,0004

Данные представлены в виде медианы и 95% доверительного интервала. p₀ – для различий показателей между группами МАГ и нормальным АД, p₁ – для различий показателей между группами МАГ и АГ. СМАД – суточное мониторирование артериального давления; АД – артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия; МАГ – «маскированная» артериальная гипертензия; СДМАГ – систолическая «маскированная» артериальная гипертензия; ИСМАГ – изолированная систолическая «маскированная» артериальная гипертензия; ИДМАГ – изолированная диастолическая «маскированная» артериальная гипертензия; ОИММЛЖ – относительный индекс массы миокарда левого желудочка; ИОТ ЗСЛЖ – индекс относительной толщины задней стенки левого желудочка; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТИМ – толщина интимы-медии.

у обследованных с различными фенотипами МАГ фиксировалось как превышение, так и снижение отдельных показателей СМАД. Так, у лиц с ИДМАГ средние значения САД и ДАД в течение суток были достоверно ниже, чем при АГ, а при СДМАГ (за исключением дневных САД и ДАД) – значительно выше. У лиц с ИСМАГ значения САД соответствовали уровню у больных АГ, а показатели ДАД были ниже их. Полученные результаты свидетельствуют, что фенотип СДМАГ по отношению к другим группам обследованных лиц отличается более высокими показателями ночной гипербарической нагрузки.

На втором этапе исследования проводили сравнительную оценку признаков ПОМ у лиц с нормальным АД, больных АГ, в целом по группе МАГ и при ее отдельных фенотипах (табл. 2).

Было установлено, что до проведения процедур кластеризации группа МАГ достоверно отличается от группы с АГ по уровню всех признаков ПОМ, а от лиц с нормальным АД – только по показателю ИОТ ЗСЛЖ. Полученные результаты позволили предположить, что пациенты с МАГ по этим признакам сопоставимы с обследованными лицами с нормальным АД в большей степени, чем больные с устойчивой АГ. Вместе с тем со-

Таблица 3. Отношения шансов поражения органов-мишеней у больных АГ и МАГ

Показатель	СДМАГ	ИСМАГ	ИДМАГ	АГ
ОИММЛЖ >1,0 усл. ед.	1,8 (от 0,33 до 9,7)	1,8 (от 0,31 до 10,4)	1,1 (от 0,1 до 13)	3,6* (от 1 до 25,2)
ИОТ ЗСЛЖ >0,42 усл. ед.	5,5 (от 0,93 до 144)	4,2 (от 0,6 до 115,6)	4,4 (от 0,3 до 145)	7,7** (от 1,5 до 188,3)
СКФ, мл/мин/1,73 м²				
<80	3,2 (от 0,8 до 24,5)	1,5 (от 0,3 до 12,7)	6,7* (от 1,3 до 57,2)	5,1* (от 1,4 до 35,8)
>120	0,4 (от 0 до 2,7)	1,5 (от 0,4 до 8,3)	0	0,16 (от 0 до 1,1)
ТИМ >0,9 мм	5,9 (от 1 до 152,2)*	3,2 (от 0,44 до 88)	8,3 (от 1 до 251,4)*	7,1 (от 1,4 до 176)*

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$. Данные представлены в виде отношения шансов и его 95% доверительного интервала. СДМАГ – систолидиастолическая «маскированная» артериальная гипертензия; ИСМАГ – изолированная систолическая «маскированная» артериальная гипертензия; ИДМАГ – изолированная диастолическая «маскированная» артериальная гипертензия; СДМАГ – систолидиастолическая «маскированная» артериальная гипертензия; АГ – артериальная гипертензия; ОИММЛЖ – относительный индекс массы миокарда левого желудочка; ИОТ ЗСЛЖ – индекс относительной толщины задней стенки левого желудочка; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТИМ – толщина интимы-медии.

поставление признаков ПОМ с учетом отдельных фенотипов МАГ позволило детализировать эти соотношения. Так, фенотип СДМАГ значительно отличался от лиц с нормальным АД по показателям ОИММЛЖ и ИОТ ЗСЛЖ, а по СКФ и ТИМ соответствовал уровню лиц с нормальным АД. При СДМАГ по сравнению с устойчивой АГ СКФ достоверно возростала, показатели ремоделирования ЛЖ были ниже, а ТИМ существенно не изменялась. При ИСМАГ выше, чем у лиц с нормальным АД, были только показатели ИОТ ЗСЛЖ и СКФ, а уровень ОИММЛЖ и ТИМ соответствовал показателям лиц с нормальным АД. По сравнению с АГ у обследованных лиц с ИСМАГ установлено достоверное возрастание СКФ, в то время как остальные показатели были значительно ниже. У лиц с ИДМАГ показатель ТИМ превышал уровень контроля, а СКФ была ниже его. При данном фенотипе значения СКФ и ТИМ не отличались от таковых при стабильной АГ, а показатели ОИММЛЖ и ИОТ ЗСЛЖ были достоверно ниже. Таким образом, анализ количественных значений признаков ПОМ в отдельных группах МАГ показал, что с лицами с нормальным АД в наибольшей степени сопоставимы лица с фенотипом ИСМАГ, а с больными со стабильной АГ – лица с фенотипами ИДМАГ и СДМАГ.

На следующем этапе исследования анализировали вероятность ПОМ при различных фенотипах МАГ (табл. 3).

Было установлено, что больные АГ имеют значительно больший риск ПОМ, чем лица с нормальным АД. Так, по отношению к ним при АГ шансы развития эксцентрической гипертрофии ЛЖ возрастают в 3,6 раза, концентрического ремоделирования ЛЖ – в 7,7 раза, ремоделирования артериального русла – в 7,1 раза, снижения СКФ – в 5,1 раза. Среди пациентов с МАГ наибольшие шансы ПОМ установлены при фенотипах ИДМАГ и СДМАГ. Так, для пациентов с ИДМАГ максимальный риск ассоциируется с развитием дисфункции почек со снижением

СКФ менее 80 мл/мин/1,73 м² (ОШ 6,7; $p < 0,05$) и атеросклеротическим поражением артериального русла (ОШ 8,3; $p < 0,05$). При СДМАГ по сравнению с ИДМАГ вероятность ремоделирования сердечно-сосудистой системы возрастает, а риск дисфункции почек снижается. У лиц с ИСМАГ увеличивается риск ремоделирования сердечно-сосудистой системы на фоне более низких шансов развития дисфункции почек. Вместе с тем необходимо отметить, что при ИСМАГ по сравнению с другими фенотипами регистрируется максимальный риск гломерулярной гиперфильтрации.

Результаты корреляционного анализа показали, что при различных клинических формах АГ возраст больных был связан с ПОМ более тесно, чем показатели СМАД. Так, достоверные корреляции низкой интенсивности установлены только между ДАД, индекс площади ДАД, САД, индекс площади САД и ОИММЛЖ, а также пульсовое АД и СКФ (табл. 4). В остальных случаях достоверных корреляций обнаружено не было, что свидетельствовало о нелинейности большинства взаимосвязей. Таким образом, предварительный анализ показал, что базовым предиктором для расчета прогнозных значений ПОМ является возраст больных. Для поиска нелинейных ассоциаций параметров СМАД и ПОМ были использованы методы машинного обучения СЛ и ИНС, а отбор дополнительных предикторов для этих моделей осуществлялся по результатам анализа ОШ (см. табл. 3). Так, установленная нами при оценке ОШ наибольшая вероятность развития гломерулярной гипофильтрации при ИДМАГ и гиперфильтрации при ИСМАГ позволила предположить, что для прогнозирования уровня СКФ в качестве предиктора может выступать показатель среднесуточного ПАД, который в первом случае имел минимальные, а во втором – максимальные значения.

Эта гипотеза подтвердилась в процессе моделирования, когда была установлена возрастающая точность моделей при комбинации факторов возраста и ПАД

Таблица 4. Корреляции возраста и показателей СМАД с признаками ПОМ

Показатель	ОИММЛЖ	ИОТ ЗСЛЖ	СКФ	ТИМ
Возраст	0,41***	0,25***	-0,58***	0,5***
САД день	0,18**	0,07	0,2**	0
САД ночь	0,21***	0,12*	0,13*	0,09
ДАД день	0,31***	0,15*	-0,116	0,18**
ДАД ночь	0,33***	0,23***	-0,14*	0,23***
ПАД сутки	-0,09	-0,07	0,38***	-0,2**
ВУП САД	0,03	-0,08	0,1	-0,03
ВУП ДАД	0	-0,12	0,12	0

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$. Остальные показатели СМАД не указаны из-за корреляций, близких к нулю. СМАД – точное мониторирование артериального давления; ПОМ – поражение органов-мишеней; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое артериальное давление; ВУП САД – величина утреннего повышения систолического артериального давления; ВУП ДАД – величина утреннего повышения диастолического артериального давления; ОИММЛЖ – относительный индекс массы миокарда левого желудочка; ИОТ ЗСЛЖ – индекс относительной толщины задней стенки левого желудочка; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТИМ – толщина интимы-меди.

(табл. 5). При этом модель СЛ демонстрировала более высокую точность расчетов по сравнению с ИНС, что подтверждалось значениями СООА на тестовой выборке (7 и 11% соответственно) и степенью увеличения R^2 (с 0,49 до 0,76 – при СЛ и с 0,33 до 0,42 – при ИНС).

Максимальная ТИМ выявлена у лиц с ИДМАГ, а минимальная – у лиц с ИСМАГ, что позволило предположить взаимосвязь данного показателя с уровнем ДАД. Проверка этой гипотезы с помощью СЛ и ИНС показала наиболее высокую точность прогнозирования ТИМ при сочетании в одной модели предикторов, характеризующих возраст, ДАД день и ДАД ночь. Двукратное увеличение коэффициента R^2 при комбинации данных факторов подтверждало их предиктивную ценность. Анализ ОШ, ассоциированных с ОИММЛЖ, показал, что наибольшая вероятность ремоделирования ЛЖ имеется у больных с устойчивой АГ, для которой были характерными гипербарические девиации суточного профиля АД с одновременным повышением САД и ДАД. Именно поэтому в моделях прогнозирования ОИММЛЖ помимо возраста в качестве предикторов были использованы показатели САД и ДАД в разные периоды суток. Это позволило повысить коэффициент R^2 с 0,26 до 0,66 в модели СЛ и с 0,16 до 0,48 – в ИНС. При этом СООА данных моделей на тестовой выборке не превышала 9%. Тестирование потенциальных предикторов при моделировании ИОТ ЗСЛЖ показало, что наиболее информативными из них являются ДАД ночь, ВУП САД и ВУП ДАД, комбинация которых в моделях СЛ и ИНС приводила к увеличению коэффициента R^2 в 3,5 раза.

Таблица 5. Сравнительный анализ точности моделей прогнозирования поражения органов-мишеней по множественному коэффициенту детерминации R^2

Показатель	Предиктор	СЛ	ИНС
СКФ	Возраст	0,49	0,33
	ПАД	0,25	0,146
	Возраст + ПАД	0,76	0,42
ТИМ	Возраст	0,34	0,25
	ДАД день	0,21	0,1
	ДАД ночь	0,28	0,05
	Возраст + ДАД день	0,63	0,41
	Возраст + ДАД ночь	0,56	0,36
	Возраст + ДАД день + ДАД ночь	0,65	0,5
ОИММЛЖ	Возраст	0,26	0,16
	САД день	0,28	0,29
	ДАД ночь	0,23	0,24
	Возраст + САД день	0,61	0,4
	Возраст + ДАД день	0,54	0,3
	Возраст + ДАД ночь	0,57	0,3
ИОТ ЗСЛЖ	Возраст + ДАД ночь + САД день	0,66	0,48
	Возраст	0,15	0,067
	ДАД ночь	0,18	0,057
	Возраст + ДАД ночь	0,41	0,104
	Возраст + ДАД ночь + ВУП САД + ВУП ДАД	0,53	0,21

СЛ – случайный лес; ИНС – искусственные нейронные сети; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТИМ – толщина интимы-меди; ОИММЛЖ – относительный индекс массы миокарда левого желудочка; ИОТ ЗСЛЖ – индекс относительной толщины задней стенки левого желудочка; ПАД – пульсовое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ВУП САД – величина утреннего повышения систолического артериального давления; ВУП ДАД – величина утреннего повышения диастолического артериального давления.

Обсуждение

По современным представлениям, МАГ характеризуется как плохо диагностируемое, латентно протекающее клиническое состояние, предрасполагающее к субклиническому ПОМ и увеличению риска развития ССО [5]. Возникновение последних у больных МАГ регистрируется в 2,5 раза чаще, чем у лиц с нормальным АД, и практически не отличается от их распространенности среди больных устойчивой АГ [6]. Частота трансформации МАГ в стабильную АГ в течение 5 лет составляет от 35 до 75% [3]. Эти данные являются убедительным аргументом в пользу активной идентификации больных МАГ, особенно среди контингента повышенного риска, к которым относят также лиц, подвергающихся хроническому воздействию профессиональных стрессоров. В нашем исследовании высокая распространенность МАГ среди обследованных (76,1%) демонстрировала роль неблагоприятных факторов профессиональной среды в развитии данной патологии. В ряде работ было показано, что особенностью стресс-индуцированной МАГ является про-

лонгированная реакция систем регуляции АД на воздействия, которые сохраняются в течение длительного времени и иллюстрируются гипербарической нагрузкой на органы-мишени [8].

Одной из задач фенотипирования МАГ по результатам кластеризации показателей СМАД была оценка сходства и различий ее отдельных фенотипов с устойчивой АГ и обследованными с нормальным АД. Установленный нами более высокий уровень САД и ДАД при СДМАГ в период сна и их сопоставимые значения в период бодрствования у больных АГ указывали на условный характер разделения этих категорий обследованных лиц и возможность одинаковых рисков ПОМ. Вместе с тем результаты анализа ОШ демонстрировали дифференциацию фенотипов МАГ по вероятности ПОМ различной локализации. Так, ИДМАГ по сравнению с другими фенотипами оказалась более «агрессивной» в отношении ремоделирования сосудистого русла и дисфункции почек, а СДМАГ – в отношении ремоделирования миокарда ЛЖ. При этом ИСМАГ характеризовалась максимальным риском развития гломерулярной гиперфильтрации. В научной литературе представлены противоречивые данные об ассоциации гемодинамических фенотипов МАГ с выраженностью ПОМ. Показано, например, что увеличение ТИМ каротидных артерий при ИСМАГ было более заметным, чем при ИДМАГ [5]. В другой работе отмечено, что увеличение ТИМ в большей степени связано с изолированным повышением ДАД [7]. Вместе с тем результаты нашего исследования показали, что ОШ развития дисфункции почек и атеросклеротического поражения артериального русла у лиц с ИДМАГ выше, чем при устойчивой АГ. Эти данные подтверждают результаты исследования других авторов о возрастающей распространенности субклинического ПОМ при длительном анамнезе МАГ и ее более высокий уровень по сравнению с АГ [4, 10].

Методы машинного обучения относятся к основным технологиям искусственного интеллекта, роль которых в клинической медицине и здравоохранении постоянно возрастает [14]. За последнее десятилетие для прогнозирования развития и исходов ССО использовались раз-

личные технологии машинного обучения: метод опорных векторов, дерево решений, СЛ, адаптивный бустинг, наивный байесовский классификатор, ИНС и др. [15, 16]. Точность прогнозирования в этих случаях зависела от методов моделирования, набора исходных данных, качества предикторов и гипотез. В настоящей работе выбор СЛ и ИНС для прогнозирования ПОМ базировался на результатах ранее проведенных исследований, в которых была показана приемлемая точность этих методов в различных областях клинической кардиологии [12]. Высокое качество отбора предикторов, участвующих в построении моделей, в нашем исследовании обеспечивалось многоступенчатой процедурой выделения базового (возраст больных) и дополнительных (показатели СМАД) предикторов, а также результатами анализа ОШ. Так, максимальные значения ОШ гломерулярной гипер- и гипофильтрации при ИСМАГ и ИДМАГ ассоциировались с уровнем ПАД, использование которого в качестве предиктора позволило значительно повысить точность моделирования. Аналогичные подходы были использованы в моделях прогнозирования ПОМ другой локализации. Высокая точность разработанных моделей СЛ и ИНС гарантировалась процедурой кросс-валидации на тестовой выборке, в результате которой были отобраны только их варианты с СООА <15%.

Таким образом, применение современных технологий машинного обучения позволяет оптимизировать стратификацию риска у больных с различными клиническими вариантами АГ и разрабатывать на этой основе программы ее персонализированной профилактики и терапии.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов 18-29-03131 и 19-29-01077.

Конфликт интересов у авторов отсутствует.

Статья поступила 25.10.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Geltser B.I., Kotelnikov V.N., Vetrova O.O., Karpov R.S. Masked arterial hypertension: prevalence, pathophysiological determinants and clinical significance. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(9):92–8. [Russian: Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Ветрова О.О., Карпов Р.С. Маскированная артериальная гипертензия: распространенность, патофизиологические детерминанты и клиническое значение. Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):92–8]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-9-92-98
- Pickering TG, Eguchi K, Kario K. Masked Hypertension: A Review. Hypertension Research. 2007;30(6):479–88. DOI: 10.1291/hypres.30.479
- Booth JN, Muntner P, Diaz KM, Viera AJ, Bello NA, Schwartz JE et al. Evaluation of Criteria to Detect Masked Hypertension. The Journal of Clinical Hypertension. 2016;18(11):1086–94. DOI: 10.1111/jch.12830
- Peacock J, Diaz KM, Viera AJ, Schwartz JE, Shimbo D. Unmasking masked hypertension: prevalence, clinical implications, diagnosis, correlates and future directions. Journal of Human Hypertension. 2014;28(9):521–8. DOI: 10.1038/jhh.2014.9
- Tientcheu D, Ayers C, Das SR, McQuire DK, de Lemos JA, Khera A et al. Target Organ Complications and Cardiovascular Events Associated With Masked Hypertension and White-Coat Hypertension. Journal of the American College of Cardiology. 2015;66(20):2159–69. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.09.007
- Hänninen M-RA, Niiranen TJ, Puukka PJ, Kesäniemi YA, Kähönen M, Jula AM. Target organ damage and masked hypertension in the gen-

- eral population: the Finn-Home study. *Journal of Hypertension*. 2013;31(6):1136–43. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32835fa5dc
7. Manios E, Michas F, Stamatelopoulos K, Koroboki E, Stellos K, Tsouma I et al. Association of Isolated Systolic, Isolated Diastolic, and Systolic-Diastolic Masked Hypertension With Carotid Artery Intima-Media Thickness. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2015;17(1):22–6. DOI: 10.1111/jch.12430
 8. Sharman JE, Hare JL, Thomas S, Davies JE, Leano R, Jenkins C et al. Association of Masked Hypertension and Left Ventricular Remodeling With the Hypertensive Response to Exercise. *American Journal of Hypertension*. 2011;24(8):898–903. DOI: 10.1038/ajh.2011.75
 9. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
 10. Sitkova E.S., Mordovin V.F., Pekarskii S.E., Ripp T.M., Falkovskaya A. Yu., Ryabova T.R. et al. Blood pressure variability as a factor in the best cardioprotective efficacy of renal denervation. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2018;33(2):9–15. [Russian: Ситкова Е.С., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Рябова Т.Р. и др. Вариабельность артериального давления как фактор лучшей кардиопротективной эффективности ренальной денервации. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2018;33(2):9-15]. DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-2-9-15
 11. McInnes L, Healy J, Saul N, Großberger L. UMAP: Uniform Manifold Approximation and Projection. *Journal of Open Source Software*. 2018;3(29):861. DOI: 10.21105/joss.00861
 12. Campello RJGB, Moulavi D, Sander J. Density-Based Clustering Based on Hierarchical Density Estimates. In: *Advances in Knowledge Discovery and Data Mining*. Series Title: Lecture Notes in Computer Science. Pei J, Tseng VS, Cao L, Motoda H, Xu G, editors -Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. - P. 160-172. DOI: 10.1007/978-3-642-37456-2_14
 13. Günther F, Fritsch S. neuralnet: Training of Neural Networks. *The R Journal*. 2010;2(1):30–8. DOI: 10.32614/RJ-2010-006
 14. Krittanawong C, Zhang H, Wang Z, Aydar M, Kitai T. Artificial Intelligence in Precision Cardiovascular Medicine. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(21):2657–64. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.571
 15. Motwani M, Dey D, Berman DS, Germano G, Achenbach S, Al-Mallah MH et al. Machine learning for prediction of all-cause mortality in patients with suspected coronary artery disease: a 5-year multicentre prospective registry analysis. *European Heart Journal*. 2016;38(7):500–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw188
 16. Guidi G, Pettenati MC, Melillo P, Iadanza E. A Machine Learning System to Improve Heart Failure Patient Assistance. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*. 2014;18(6):1750–6. DOI: 10.1109/JBHI.2014.2337752