

**Сравнительный анализ эффективности шкал -рискометров в
прогнозировании риска госпитальной летальности у больных ИМПСТ после
ЧКВ**

**Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Домжалов И.Г., Куксин Н.С.,
Котельников В.Н., Кокарев Е.А.**

Гельцер Борис Израйльевич¹, Шахгельдян Карина Иосифовна², Домжалов Игорь Геннадьевич¹, Куксин Никита Сергеевич², Котельников Владимир Николаевич¹, Кокарев Е.А.³

¹ ФГАОУ ВО “Дальневосточный федеральный университет”, Школа медицины 690922, Владивосток, о.Русский, п. Аякс, 10, Far Eastern Federal University

² ФГБОУ ВО “Владивостокский государственный университет”, Институт информационных технологий 690014, г. Владивосток, ул. Гоголя 41. Vladivostok State University

³ ГБУЗ “Приморская краевая клиническая больница № 1”, 690091, Владивосток, ул. Алеутская, 57. Primorsky Regional Clinical Hospital No. 1

Адрес для корреспонденции.

690922, Владивосток, о.Русский, п. Аякс, 10 Дальневосточный федеральный университет”, Школа медицины Департамент клинической медицины профессору Котельникову Владимиру Николаевичу.

Е-mail 671235@mail.ru

Моб.тел. 89024811235

Резюме

Цель. Сравнительная оценка эффективности шкал-рискометров в прогнозировании госпитальной летальности (ГЛ) у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ИМпСТ) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и разработка новых моделей на основе методов машинного обучения.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое когортное ретроспективное исследование по данным 4675 электронных историй болезни пациентов с ИМпСТ (3201 мужчин и 1473 женщины) с медианой возраста 63 года, которым выполнялось экстренное ЧКВ. Было выделено 2 группы лиц, первую из которых составили 318 (6.8%) больных, умерших в стационаре, вторую - 4359 (93.2%) – с благоприятным исходом. Для оценки риска ГЛ использовали шкалы GRACE, CADILLAC, TIMI-Ste, PAMI и РЕКОРД. Прогностические модели ГЛ, предикторами которых являлись суммы баллов этих шкал, были разработаны с помощью однофакторной и многофакторной логистической регрессии (ОЛР и МЛР), стохастического градиентного бустинга (СГБ) и искусственных нейронных сетей (ИНС). По данным модели ИНС выполняли стратификацию риска неблагоприятных событий путем расчета медианных значений предсказанных вероятностей ГЛ в группах сравнения.

Результат. Сравнительный анализ предсказательной ценности отдельных шкал на исследуемой когорте больных ИМпСТ показал различное качество стратификации риска ГЛ после ЧКВ. Наибольшую точность прогноза имела шкала GRACE, а наименьшую - PAMI. 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 ОЛР, МЛР и СГБ. На основе данных модели ИНС стратифицирована вероятность ГЛ с выделением групп низкого (<0,3%), среднего (0,3%-9%), высокого (9%–17%) и очень высокого (>17%) риска.

Заключение. Шкалы GRACE, CADILLAC и TIMI-Ste имеют преимущества в точности стратификации риска ГЛ у больных ИМпСТ после ЧКВ по сравнению с РАМІ 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 ГЛ после ЧКВ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, госпитальная летальность, прогнозирование.

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

Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ИМпST) относится к наиболее опасным клиническим формам ишемической болезни сердца. По данным Росстата в 2020 г. показатель смертности от ИМ в РФ составлял 39,7 чел. на 100 тыс. населения [1], а госпитальная летальность (ГЛ) при ИМпST достигала 14% [2]. В странах Европы показатель ГЛ при ИМпST варьирует от 6 до 14%, что указывает на сопоставимые значения этих индикаторов и необходимость прогнозирования неблагоприятных событий на различных горизонтах наблюдения [3]. Для реализации этой задачи профессиональными сообществами различных стран были 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 Т. Killip. В большинстве из них в качестве предикторов используются показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического артериального давления (САД) и наличие сахарного диабета 2 типа (СД 2). В отдельных шкалах прогностическими факторами являются показатели лабораторных и инструментальных исследований: концентрация гемоглобина (Hb) и креатинина (Cr) крови, гематокрит (Ht), фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), трехсосудистое поражение коронарного русла (ТПКР), степень восстановления коронарного кровотока по критериям TIMI (0-2) и др. Ранее было показано, что классические шкалы имеют определенные ограничения в оценке вероятности ГЛ у больных ИМпST после чрескожных коронарных вмешательств (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 исследования состояла в сравнительной оценке эффективности шкал-рискометров в прогнозировании ГЛ у больных ИМпСТ после ЧКВ и разработке новых моделей на основе методов МО.

Материалы и методы

Данные

Выполнено одноцентровое когортное ретроспективное исследование, в рамках которого анализировали показатели из 4675 электронных историй болезни пациентов (3201 мужчин и 1473 женщины) с ИМпСТ в возрасте от 26 до 93 лет с медианой (МЕ) 63 года и квартильным диапазоном Q1-Q3 (55;70), поступивших в 2015-2021 гг. в Региональный сосудистый центр ГБУЗ “Приморская краевая клиническая больница № 1” г. Владивостока. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинской Декларации и одобрено локальным этическим комитетом ДВФУ. Критерии включения в исследование: подтвержденный диагноз ИМпСТ и выполнение ЧКВ в первые сутки стационарного лечения. Критерии исключения: инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, нестабильная стенокардия, отсутствие показаний к проведению ЧКВ.

Всем пациентам была выполнена экстренная инвазивная коронарография (КАГ) с последующей транслюминальной баллонной ангиопластикой со стентированием инфаркт-связанной артерии на ангиографической системе General Electric Innova 3100, Было выделено 2 группы больных, в первую из которых вошли 318 (6.8%) человек, умерших в период госпитализации в стационаре, во вторую - 4357 (93.2%) – с благоприятным исходом. Причиной смерти у 117 больного являлся кардиогенный шок, у 55 - рецидивирующие желудочковые тахиаритмии, у 43 - механические осложнения, у 37 - тяжелая сердечная недостаточность, у 34 -

полиорганная недостаточность на фоне тяжелой коморбидности и инфекционных осложнений, у 32 - повторный инфаркт миокарда.

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

Таблица 1.

Предикторы анализируемых шкал рискметрии

Шкала	Предикторы
GRACE	Возраст, ЧСС, САД, класс ОН по Т.Killip, Cr, остановка сердца на момент поступления, элевация сегмента ST, диагностически значимое повышение уровня кардиоспецифических ферментов
TIMI-Ste	Возраст, класс ОН по Т.Killip, ЧСС, САД, масса тела, СД 2, АГ, стенокардия в анамнезе, время до ревазуляризации >4 часов, ПИМ
CADILLAC	Возраст, класс ОН по Т.Killip, СКФ, ФВ ЛЖ, кровотока по ТИМІ (0-2), Ht, ТПКР
РЕКОРД	Возраст, класс ОН по Т.Killip, САД, СД 2, элевация сегмента ST, Hb
PAMI	Возраст, класс ОН по Т.Killip, ЧСС, СД 2, ПИМ

Примечание. АГ - артериальная гипертензия, ОН - острая сердечная недостаточность, ПИМ – инфаркт миокарда с локализацией в передней стенке левого желудочка, САД - систолическое артериальное давление, СД 2 – сахарный диабет второго типа, СКФ - скорость клубочковой фильтрации, ТПКР - трехсосудистое поражение коронарного русла, ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка, ЧСС - частота сердечных сокращений, Cr – креатинин, Hb – гемоглобин, Ht - гематокрит, ТИМІ - Thrombolysis In Myocardial Infarction (шкала оценки коронарного кровотока)

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

Стратификация риска ГЛ у больных
ИМпСТ после ЧКВ на основе анализируемых шкал

GRACE					
Предиктор	Группа 1 (n=318)	Группа 2 (n=4357)	ОШ (95%) ДИ	PPV	p-value
Сумма баллов (ME, Q1;Q3)	194 (163;223)	135 (117;157)	-	-	<0,0001
Низкий риск (<126), абс (%)	17 (5,32%)	1573 (36,11%)	0,1 [0,06; 0,16]	0,01	<0,0001
Средний риск (126-154), абс (%)	46 (14,45%)	1602 (36,76%)	0,29 [0,21; 0,4]	0,03	<0,0001
Высокий риск (>154), абс (%)	255 (80,23%)	1182 (27,13%)	10,9 [8,19; 14,44]	0,18	<0,0001
TIMI-STe					
Сумма баллов (ME, Q1;Q3)	6 (4,75;7)	5 (4;6)	-	-	<0,0001
Низкий риск (0-4), абс (%)	80 (25%)	1959 (44,95%)	0,41 [0,32; 0,53]	0,04	<0,0001
Средний риск (5- 6), абс (%)	161 (50,7%)	2158 (49,54%)	1,05 [0,83; 1,31]	0,07	0,706
Высокий риск (7- 14), абс (%)	77 (24,3%)	240 (5,51%)	5,48 [4,11; 7,3]	0,24	<0,0001
CADILLAC					
Сумма баллов (ME, Q1;Q3)	9 (7;11)	4 (2;7)	-	-	<0,0001
Низкий риск (0-2), абс (%)	15 (4,79%)	1628 (37,37%)	0,08 [0,05; 0,14]	0,01	<0,0001
Средний риск (3- 5), абс (%)	52 (16,17%)	1378 (31,62%)	0,42 [0,31; 0,57]	0,04	<0,0001
Высокий риск (6- 18), абс (%)	251 (79,04%)	1351 (31,01%)	8,72 [6,32; 11]	0,16	<0,0001
PAMI					
Сумма баллов (ME, Q1;Q3)	7 (5;10)	4 (2;7)	-	-	<0,0001
Низкий риск (0-2), абс (%)	26 (8,18%)	1113 (25,55%)	0,26 [0,17 0,39]	0,02	<0,0001

Средний риск (3-6), абс (%)	104 (32,7%)	2132 (48,94%)	0,51 [0,4 0,65]	0,05	<0,0001
Высокий риск (7-15), абс (%)	188 (59,12%)	1112 (25,51%)	4,22 [3,34; 5,33]	0,14	<0,0001
РЕКОРД					
Сумма баллов (ME, Q1;Q3)	3 (3;4)	2 (1;3)	-	-	<0,0001
Низкий риск (0-1), абс (%)	17 (5,33%)	1438 (33%)	0,11 [0,07; 0,19]	0,01	<0,0001
Высокий риск (2-6), абс (%)	301 (94,67%)	2919 (67%)	8,34[5,33; 14,28]	0,09	<0,0001

Примечание. PPV - положительное прогностическое значение.

Методы статистического анализа и машинного обучения

Методы статистического анализа включали тесты Лиллиефорса, хи-квадрат, Фишера, Манна – Уитни и однофакторную логистическую регрессию (ОЛР). Показатели были представлены ME и квартильными диапазонами (Q1;Q3), так как их распределение не соответствовало нормальному. Статистическая значимость подтверждалась значением $p\text{-value} < 0,05$. Методы МО включали многофакторную ЛР (МЛР), стохастический градиентный бустинг (СГБ) и искусственную нейронную сеть (ИНС). Архитектура полносвязной ИНС состояла из 2-х скрытых слоев с функцией активации “Relu”, включавших 10 и 8 нейронов, соответственно. По данным модели ИНС выполняли стратификацию риска неблагоприятных событий путем расчета медианных значений предсказанных вероятностей ГЛ 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 предсказанной вероятности ГЛ в группах выживших и умерших пациентов (табл.3). Качество прогностических моделей оценивали по 6 метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность (Sen), специфичность (Sp), положительное прогностическое значение (PPV), отрицательное прогностическое значение (NPV), среднее значение точности измерений и отзыва (F1).

Таблица 3

Стратификация риска ГЛ у больных ИМпСТ после ЧКВ по данным модели ИНС

Уровень риска	Диапазоны вероятности ГЛ	PPV
Низкий	< 0,3%	0,01
Средний	0,3 - 9 %	0,04
Высокий	9 - 17 %	0,13
Очень высокий	> 17 %	0,32

Примечание. ГЛ - госпитальная летальность, PPV - положительное прогностическое значение.

Дизайн исследования

Дизайн исследования включал 3 этапа. На первом из них в группах сравнения был проведен статистический анализ значений 16 предикторов, используемых в анализируемых шкалах (табл. 4).

Таблица 4

Значения предикторов шкал-рискометров
у больных ИМпСТ после ЧКВ в группах сравнения

Предиктор	Группа 1 (n=318)	Группа 2 (n=4357)	ОШ (95%) ДИ	p-value
Возраст, лет (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 ОCH по T,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
Нб, г/л (Me, Q1;Q3)	132 (118;144)	141 (129;151)	-	<0,0001
Нт, % (Me, Q1;Q3)	35,8 (32;39,23)	38,3 (34,9;41,7)	-	<0,0001

Предиктор	Группа 1 (n=318)	Группа 2 (n=4357)	ОШ (95%) ДИ	p-value
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, абс (%)	108 (33,96%)	738 (16,94%)	2,5 [1,97;3,22]	<0,0001
ТІМІ 0-2, абс (%)	10 (3,14%)	64 (1,47%)	2,6 [1,3;5,05]	0,01
Время до реваскуляризации >4 часов, абс (%)	228 (71,7%)	2534 (58,17%)	1,9 [1,4;2,4]	<0,0001
ПИМ, абс, (%)	178 (55,97%)	2017 (46,30%)	1,5 [1,17;1,85]	0,0001
АГ, абс, (%)	168 (52,83%)	2099 (48,19%)	1,2 [0,96;1,51]	0,1232
СД 2, абс, (%)	100 (31,45%)	830 (19,05%)	1,9 [1,5;2,5]	<0,0001

Примечание. АГ - артериальная гипертензия, ОШН - острая сердечная недостаточность, ОШ - отношение шансов, ПИМ – инфаркт миокарда с локализацией в передней стенке левого желудочка, САД - систолическое артериальное давление, СД 2 – сахарный диабет второго типа, СКФ - скорость клубочковой фильтрации, ТПКР - трехсосудистое поражение коронарного русла, ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка, ЧСС - частота сердечных сокращений, Cr – креатинин, Hb – гемоглобин, Ht - гематокрит, ТІМІ - Thrombolysis In Myocardial Infarction (шкала оценки коронарного кровотока)

На втором этапе определяли способность шкал стратифицировать риск ГЛ на исследуемой выборке (табл. 2). На третьем этапе разрабатывали прогностические модели ГЛ. В алгоритмах на основе ОЛР в качестве единственного предиктора использовали сумму баллов каждой из шкал. Структура моделей МЛР, СГБ и ИНС включала 5 предикторов в форме балльных оценок анализируемых 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 выполнялась на языке Python.

Оценка точности прогностических моделей ГЛ у больных ИМпСТ после ЧКВ

Модели	Выборки для валидации						Тестовые выборки					
	Auc	Sen	Sp	PP V	NP V	F1	Auc	Sen	Sp	PP V	NP V	F1
ОЛР РАМІ, сумма баллов	0,67 3	0,6	0,67	0,09 1	0,96 2	0,16 1	0,66 6	0,58 8	0,66 8	0,10 7	0,96	0,18 1
ОЛР РЕКОРД, сумма баллов	0,73	0,68 2	0,69 4	0,12 2	0,97	0,21	0,72 8	0,67 4	0,69 3	0,13 7	0,96 7	0,22 8
ОЛР TIMI- STe, сумма баллов	0,78 3	0,76 5	0,69 2	0,07 9	0,99	0,14 6	0,78	0,78 1	0,68 8	0,12 5	0,98 3	0,21 5
ОЛР CADILL AC, сумма баллов	0,82 8	0,81 8	0,70 5	0,10 1	0,98 9	0,17 9	0,82	0,76	0,72 5	0,10 5	0,98 7	0,18 6
ОЛР GRACE, сумма баллов	0,84 9	0,75	0,76 6	0,14	0,98 5	0,23 9	0,83 9	0,77 1	0,76 9	0,14 3	0,98 6	0,23 9
МЛР GCRPT	0,85 8	0,8	0,77 8	0,09 3	0,99 2	0,16 7	0,84	0,73 7	0,78	0,09 2	0,99 1	0,16 4
СГБ GCRPT	0,84 6	0,77 8	0,76 9	0,08 6	0,99 2	0,15 7	0,84 2	0,78 9	0,78 4	0,09 5	0,99 2	0,17
ИНС GCRPT	0,88	0,81 8	0,83 2	0,15 8	0,99 2	0,26 7	0,85 6	0,78	0,80 6	0,13 4	0,99	0,22 8

Примечание. ИНС - искусственная нейронная сеть, МЛР - многофакторная логистическая регрессия, ОЛР - однофакторная логистическая регрессия, СГБ - стохастический градиентный бустинг, Auc - площадь под ROC-кривой, F1 - среднее значение точности измерений и отзыва, GCRPT - комбинированная модель по данным шкал GRACE, CADILLAC, РЕКОРД, РАМІ, TIMI-STe, NPV - отрицательное прогностическое значение, PPV - положительное прогностическое значение, Sen - чувствительность, Sp – специфичность.

Результаты

Межгрупповой анализ значений предикторов ГЛ, входящих в структуру отдельных шкал показал, что большинство из них имеют статистически значимые различия (табл. 4). Так, больные первой группы отличались преобладанием лиц старшего возраста, имели меньшие значения массы тела, САД и более высокую ЧСС. По отношению к лицам с благоприятным исходом среди умерших больных показатели Hb , Ht , ФВ ЛЖ были значимо ниже, а класс ОЧН по Т. Killip и уровень Cr - выше. Необходимо отметить, что в анамнезе больных первой группы значительно чаще фиксировался СД2, а распространенность АГ была сопоставимой. Важной характеристикой лиц этой группы было отсроченное время начала реперфузионной терапии, которое имело место у 71.7% больных и ассоциировалось с увеличением вероятности ГЛ почти в 2 раза (ОШ-1.9, p -value<0,0001). В отличие от лиц с благоприятным исходом ЧКВ среди умерших в 2 раза чаще фиксировалось наличие ТПКР и недостаточная степень восстановления коронарной перфузии (TIMI 0-2), что значительно повышало риск ГЛ(ОШ-2.5 и 2.6, соответственно). Признак локализации ИМпСТ в передней стенке ЛЖ также ассоциировался с возрастающей вероятностью ГЛ после ЧКВ (ОШ=1.5, p -value<0,0001). Стратификация риска ГЛ с помощью классических шкал на исследуемой когорте демонстрировала их различную прогностическую ценность (табл. 2). Так, расчет ОШ показал, что среди больных, относящихся к высокому риску неблагоприятного исхода, вероятность ГЛ увеличивалась от 4.2 раз по шкале RAMI 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 межгрупповых различий для данной категории риска (ОШ=1.05, p -value=0,706). Вместе с тем данная шкала

имела наибольшее значение метрики PPV в группе больных высокого риска, свидетельствующее о высокой вероятности истинно положительных результатов прогнозирования ГЛ. Наименьшее значение данного индикатора фиксировалось у шкалы РЕКОРД, что обусловлено значительной долей ложноположительных случаев идентификации ГЛ среди больных с благоприятным исходом ЧКВ.

На третьем этапе исследования были разработаны 5 моделей ОЛР с использованием в качестве единственного предиктора суммы баллов отдельных шкал (таб.4). Сравнительный анализ индикаторов качества прогностических алгоритмов ОЛР показал вариабельность метрики AUC от 0,673 в модели на основе шкалы PAMI до 0,849 в модели GRACE, что указывало на высокие прогностические свойства последней. Данная 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 PAMI свидетельствовали о ее низком прогностическом потенциале для оценки вероятности ГЛ на исследуемой когорте. Модели ОЛР с балльными предикторами шкал РЕКОРД и TIMI-Ste имели приемлемую точность прогноза, но по ряду параметров качества уступали модели CADILLAC. Для повышения точности прогноза ГЛ нами были разработаны интегративные модели на основе методов МО: МЛР, СГБ и ИНС, где в качестве предикторов использовали комбинацию балльных оценок 5 анализируемых шкал (рис.).

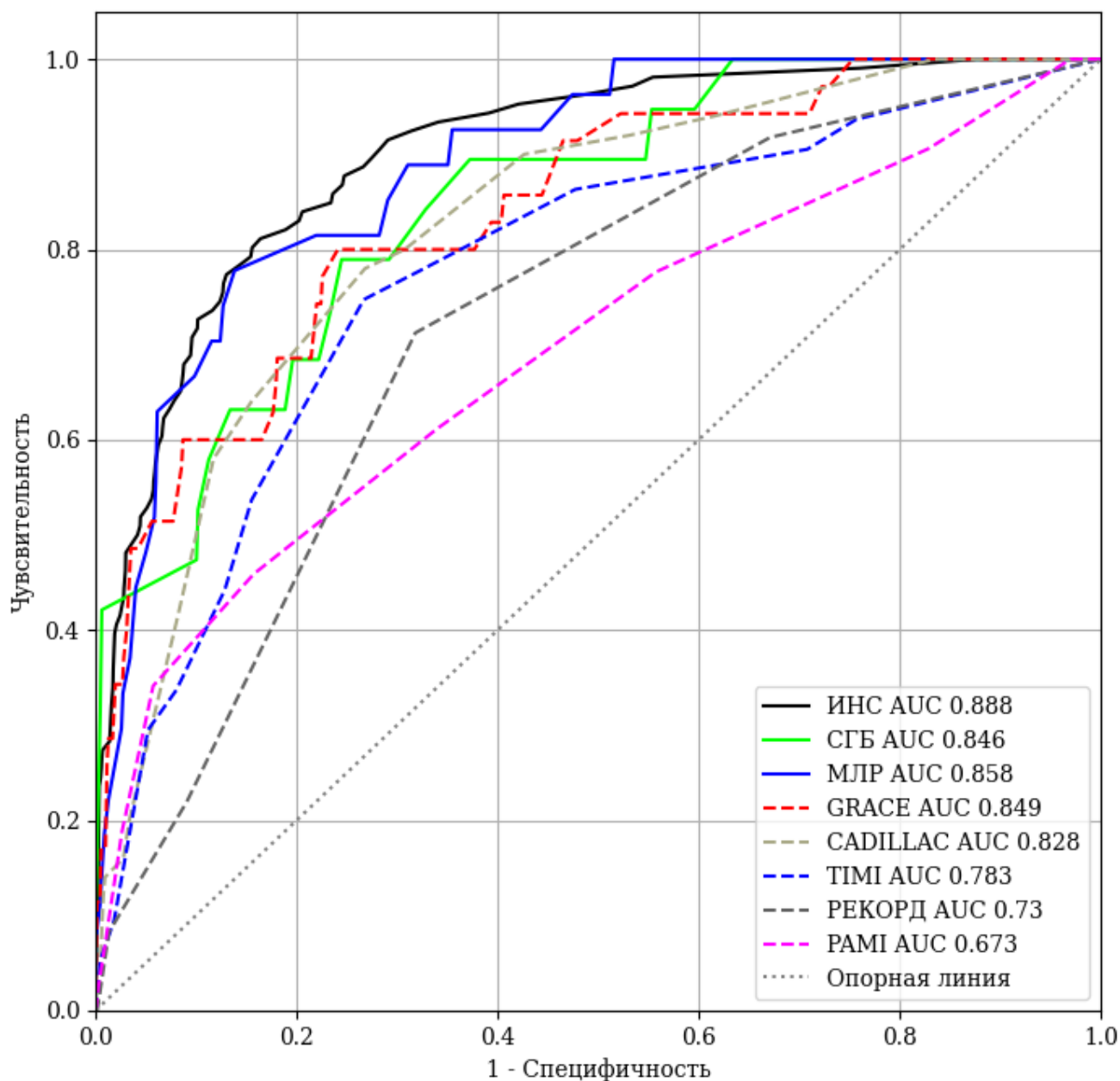


Рисунок - ROC кривые однофакторных и многофакторных моделей ГЛ.

Примечание. ИНС - искусственная нейронная сеть, МЛР - многофакторная логистическая регрессия, СГБ - стохастический градиентный бустинг.

Модель ИНС превосходила по точности прогноза алгоритмы ОЛР, МЛР и СГБ, что подтверждалось наибольшими значениями основных метрик качества (AUC - 0,88, Sp - 0,832, PPV - 0,158 и F1 - 0,267). На основе данных этой модели нами стратифицирована вероятность ГЛ с выделением групп низкого (<0,3%), среднего (0,3%-9%), высокого (9%-17%) и очень высокого (>17%) риска (табл. 3). Корректность стратификации подтверждалась последовательным ростом значений

метрики PPV при увеличении категории риска (0,01, 0,04, 0,13, 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 две из пяти анализируемых шкалы (GRACE и РЕКОРД) были **сформированы по результатам одноимённых регистров** больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и три (PAMI, CADILLAC и TIMI-Ste) - по данным регистров больных с уточненным диагнозом ИМпСТ. В время только шкала CADILLAC включает индикаторы поражения коронарного русла и восстановления коронарного кровотока, что ассоциируется с более точной стратификацией риска ГЛ 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 (табл. 4). Полученные результаты подтверждают данные об универсальной прогностической способности выделенных ранее индикаторов рискометрии для определения вероятности ГЛ при различных вариантах острого ишемического повреждения миокарда [12].

Оценка предсказательной ценности отдельных шкал на исследуемой когорте продемонстрировала различное качество стратификации риска ГЛ после ЧКВ (табл. 2). Лучшую точность прогноза имела шкала GRACE, что ассоциируется с оптимальным набором клинических признаков, характеризующих текущий статус кровообращения, а наименьшую - шкала PAMI. Шкала CADILLAC обладала второй по значимости предсказательной способностью, что может объясняться наличием в ее структуре факторов ТПКР, ФВ ЛЖ, СКФ и TIMI (0-2), имеющих тесную взаимосвязь с конечной точкой исследования [3]. Шкала РЕКОРД, созданная по данным российского регистра больных ОКС, несмотря на сопоставимую с CADILLAC вероятность идентификации пациентов с высоким

риском ГЛ (ОШ: 8,34 и 8,72, соответственно), демонстрировала значительную долю ложноположительных результатов, на что указывали низкие значения метрики PPV. Отчасти искажение результатов прогноза при использовании данной шкалы может объясняться тем, что **ЧКВ была выполнена менее 1/3 пациентам включенным 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 ГЛ, что подтверждалось наибольшим значением истинно положительных результатов. В исследованиях других авторов сопоставление качества прогноза ГЛ 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 ГЛ 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 ГЛ [17].

В нашем исследовании концепция повышения качества стратификации риска ГЛ 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 предиктивную ценность факторов, входящих в их структуру. Максимальные значения метрик качества интегрированной модели на основе ИНС свидетельствуют о том, что объединение прогностического ресурса анализируемых шкал существенно повышает точность стратификации риска ГЛ. Надежность модели ИНС подтверждалась оценкой вероятности неблагоприятных исходов среди когорты больных с очень высоким риском ГЛ, которая по метрике PPV составляла 0,32 (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 РАМІ прогностические инструменты GRACE, CADILLAC и TIMI-Ste имеют преимущества в стратификации риска ГЛ у больных ИМпСТ после ЧКВ. Модели ОЛР на основе шкал GRACE и CADILLAC обладали более высокой предиктивной ценностью, чем модели на базе других шкал. Интегративная модель ИНС, включающая комбинацию балльных оценок 5 шкал, имела лучшие критерии качества, чем модели МЛР и СГБ. Алгоритм стратификации, построенный на данных этой модели, отличался точной идентификацией больных ИМпСТ с высоким и очень высоким риском ГЛ после ЧКВ.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта
интересов.

Литература.

1. Smelov P.A. Healthcare in Russia. 2021: Statistical collection / Rosstat. / P.A. Smelov, S.Yu. Nikitina, L.I. Ageeva, G.A. Alexandrova - Moscow: Federal State Statistics Service of the Russian Federation, 2021. 171 p. [Russian: Смелов П.А. Здравоохранение в России. 2021: Статистический сборник / Росстат. / П.А. Смелов, С.Ю. Никитина, Л.И. Агеева, Г.А. Александрова — Москва: Федеральная служба государственной статистики Российской Федерации, 2021. 171 с.]
2. Alekuyan B.G., Boytsov S.A., Manoshkina E.M., Ganyukov V.I. Myocardial revascularization in the Russian Federation for acute coronary syndrome in 2016-2020. *Cardiology*. 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., Shakhgeldyan K. I., Domzhalov I. G., Kuksin N. S., Kokarev E. A., Kotelnikov V. N. et al. Prediction of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation after percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5414 [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):5414]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5414. EDN UOAERW
4. Fox KA, 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. *J Am Coll Cardiol.* 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):2031-7. DOI: 10.1161/01.cir.102.17.2031. PMID: 11044416.

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). *Am J Cardiol.* 2004;93(5):629-32. doi: 10.1016/j.amjcard.2003.11.036.

8. Erlikh A.A. a scale for early assessment of the risk of death and development of myocardial infarction during the hospital stay of patients with acute coronary syndromes (based on data from the RECORD register). *Cardiology.* 2010; 50(10):11-16. [Russian: Эрлих А.А. 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):11-16].

9. Bessonov I.S., Kuznetsov V.A., Sapozhnikov S.S., Gorbatenko E.A., Shadrin A.A. Scale for assessing the risk of hospital mortality in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation of the electrocardiogram. *Cardiology.* 2021;61(9):11–19 [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):11–19]. 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 Med Inform Decis Mak.* 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. *Artif Intell Med.* 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. Comparison of the prognostic predictive value of the TIMI, PAMI, CADILLAC, and GRACE risk scores in STEACS undergoing primary or rescue PCI. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012;65(3):227-33. DOI: 10.1016/j.recesp.2011.10.019.
13. Wang CH, Wang HT, Wu KH, Cheng FJ, Cheng CI, Kung CT et al. Comparison of Different Risk Scores for Prediction of In-Hospital Mortality in STEMI Patients Treated with PPCI. *Emerg Med Int.* 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. *Coron Artery Dis.* 2022;33(4):251-260. DOI: 10.1097/MCA.0000000000001117.
15. Kalkan S, Cagan Efe S, Karagöz A, Zeren G, Yılmaz MF et al. A New Predictor of Mortality in ST-Elevation Myocardial Infarction: The Uric Acid Albumin Ratio. *Angiology.* 2022;73(5):461-469. 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. *Intern Med.* 2023;62(4):503-510. DOI: 10.2169/internalmedicine.9486-22.
17. Garg S, Girasis C, Sarno G, Goedhart D, Morel MA, Garcia-Garcia HM et al. SYNTAX trial investigators. The SYNTAX score revisited: a reassessment of the SYNTAX score reproducibility. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75(6):946-52. DOI: 10.1002/ccd.22372. PMID: 20146321.