

МЕТОДЫ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ АНАЛИТИКИ В ОЦЕНКЕ ВЕРОЯТНОСТИ ВНУТРИГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ¹

Б.И. Гельцер^b (*boris.geltser@vvsu.ru*)

И.Г. Домжалов^a (*igor@domzhalov.ru*)

Н.С. Куксин^{ab} (*Nikita.Kuksin@vvsu.ru*)

К.И. Шахгельдян^{ab} (*carinash@vvsu.ru*)

^aВладивостокский государственный университет, Владивосток

^bДальневосточный федеральный университет, Владивосток

Целью исследования является разработка объяснимой модели машинного обучения для прогнозирования внутригоспитальной летальности (ВГЛ) у больных инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST на электрокардиограмме (ИМпST) после операции чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). В ходе работы проанализированы данные 4681 электронных историй болезни пациентов с ИМпST и выявлено 12 факторов риска ВГЛ. Были разработаны прогностические модели на основе методов многофакторной логистической регрессии, случайного леса и стохастического градиентного бустинга. Поиск пороговых значений на сетке при максимизации площади под ROC-кривой и их валидация методом аддитивных объяснений Шепли позволили верифицировать факторы риска ВГЛ. Модель, параметрами которой являлись факторы риска (AUC=0.917 на кросс-валидации и 0.903 при итоговом тестировании), превосходила по точности лучшую модель с непрерывными предикторами на основе стохастического градиентного бустинга. Использование в качестве предикторов факторов риска ВГЛ позволяет объяснить полученный прогноз и снизить риск неблагоприятных событий после ЧКВ.

Ключевые слова: прогностические модели машинного обучения, факторы риска, аддитивное объяснение Шепли, стохастический градиентный бустинг, поиск пороговых значений предикторов

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения в большинстве стран мира [The World Health Organization 2020]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает одну из лидирующих позиций в структуре смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний и составляет 20% от всех летальных исходов [Ибанез и др., 2018]. К наиболее опасным клиническим формам ИБС относят инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ИМпST). Одним из наиболее эффективных методов лечения ИМпST является реваскуляризация миокарда посредством чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), проведение которого необходимо в кратчайшие сроки от начала заболевания. Несмотря на совершенствование технологий ЧКВ внутригоспитальная летальность (ВГЛ) после ее выполнения остается высокой и варьирует от 4 до 7%.

В клинической практике применяются различные шкалы, позволяющие стратифицировать риск пациентов в отношении прогноза ВГЛ на основе анализа их клинических данных, результатов инструментальных и лабораторных исследований. К наиболее известным инструментам рискметрии относятся шкалы TIMI, GRACE, PAMI, CADILLAC и другие [Granger et al., 2003], [Wilson et al., 2022], [Kao et al., 2020], [Bai et al., 2018], [Wang et al., 2021]. Чаще остальных на практике используется шкала GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), разработанная с помощью регрессии Кокса, совершенствование которой является целью ряда исследований последних лет [Wang et al., 2019], [Chen et al., 2020]. Для создания прогностических моделей на основе предикторов этой шкалы их структуру дополняют новыми переменными. При этом для моделирования ВГЛ всё чаще применяют более сложные алгоритмы машинного обучения (МО), в том числе случайный лес (СЛ) и стохастический градиентный бустинг (СГБ), которые позволяют достичь более высоких параметров качества моделей [Li et al., 2023]. Вместе с тем включение новых предикторов часто не поддерживается объяснением правил и оценкой степени их влияния на конечную точку, что ограничивает эффективность их применения в клинической практике.

Целью исследования является разработка объяснимой модели МО для прогнозирования ВГЛ у больных ИМпST после операции ЧКВ.

2. Материалы и методы

2.1. Данные

Проведено ретроспективное исследование, в рамках которого анализировали данные из 4681 истории болезни пациентов, проходивших лечение в Региональном сосудистом центре ГБУЗ «Приморская краевая

клиническая больница № 1” г. Владивостока в период с 2015 по 2021 гг. Всем пациентам в первые сутки стационарного лечения была выполнена инвазивная коронарография с последующей транслюминальной баллонной ангиопластикой со стентированием инфаркт-связанных артерий. Из медицинской информационной системы DOCA+ с помощью парсинга html-файлов были извлечены все необходимые данные и сформирован датасет. Среди больных (3207 мужчин и 1474 женщины с медианой возраст 63 года) было выделено 2 группы лиц, первую из которых составили 318 (6.8%) человек, умерших в период госпитализации в стационаре, вторую - 4363 (93.2%) – с благоприятным исходом ЧКВ.

Клинико-функциональный статус больных оценивали в первые сутки стационарного лечения с помощью 136 факторов, основные из которых представлены в таблице 1. Помимо демографических (возраст, гендерный фактор), антропометрических (индекс массы тела - ИМТ) и анамнестических данных (фибриляция предсердий - ФП, сахарный диабет второго типа - СД 2, хроническая болезнь почек - ХБП) анализировали систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), а также показатели клинического анализа крови, концентрацию креатинина в сыворотке крови (Cr), уровень нейтрофилов и эозинофилов в крови, международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновый индекс (ПТИ), тромбиновое время (ТВ), тромбокрит, уровень фибриногена (Фб), эритроцитов (RBC), гемоглобина (Hb), тромбоцитов (PLT), глюкозы (Glu), мочевины (Urea), лейкоцитов (WBC). Эхокардиографическое исследование проводилось с определением поперечного (LA1) и продольного (LA2) размеров левого и правого (RA1 и RA2) предсердий, конечного систолического (КСР) и диастолического (КДР) размеров левого желудочка (ЛЖ), фракции выброса (ФВ) ЛЖ методом Тейхольца, систолического давления в легочной артерии (СДЛА). Конечная точка исследования была представлена показателем ВГЛ больных после ЧКВ от всех причин в форме категориального бинарного признака («отсутствие» или «развитие»).

В связи с тем, что пациенты с ИМпСТ поступали в стационар экстренно, большая часть лабораторных исследований была выполнена сразу после ЧКВ. В датасете встречались пропуски, которые не заполнялись синтетическими значениями.

2.2. Дизайн исследования

Исследование состоял из 5 этапов. На первом из них, с помощью тестов межгруппового сравнения на двух группах - умерших и выживших пациентов с ИМпСТ после ЧКВ формировался список потенциальных предикторов (таблица 1). Критерием включения являлось условие $p\text{-value} < 0.05$. Для непрерывных переменных использовали тест Манна-Уитни, а

для категориальных — χ^2 . Отношение шансов (ОШ) и их 95% доверительные интервалы (ДИ) рассчитывали точным тестом Фишера.

На втором этапе определяли степень влияния изолированных потенциальных предикторов на конечную точку (таблица 2). Для этого оценивали весовые коэффициенты однофакторных моделей логистической регрессии (ЛР) по нормализованным данным.

На третьем этапе валидировали предикторы, используя базовую модель (baseline) из 5 предикторов шкалы GRACE и новые многофакторные модели. Последние разрабатывали путем пошагового включения в структуру базовой модели факторов, имеющих наибольший весовой коэффициент однофакторной ЛР, с последующей оценкой качества модели. Прогностическая значимость предиктора подтверждалась, если после его включения площадь под ROC-кривой (AUC) возрастала. Для разработки моделей датасет был разделен на 2 выборки: для обучения и кросс-валидации (80%) и для итогового тестирования (20%). Процедура обучения и кросс-валидации выполнялась методом Монте-Карло на 50 случайных выборках. Усредненные метрики качества AUC, чувствительность (Sen) и специфичность (Sp) использовали для выбора лучшей модели, подбирая предикторы и гиперпараметры. Порог отсека для вычисления чувствительности и специфичности определяли путем поиска баланса между ними. Модели строили с помощью методов многофакторной ЛР (МЛ), СЛ и СГБ.

На четвертом этапе переменные, вошедшие в лучшую прогностическую модель, были преобразованы в факторы риска ВГЛ с помощью 4 методов: максимальное значение ОШ, минимальное значение p-value, определяемое с помощью теста χ^2 , наибольшее значение AUC в модели однофакторной ЛР и определение центроидов [Valente et al., 2021]. Факторы риска сравнивались с диаграммами аддитивного объяснения Шепли (SHAP), полученными на основе анализа изменения предсказания при изменении значения показателя и позволяющими оценивать степени влияния предикторов на конечную точку [Lundberg et al, 2017].

На завершающем этапе исследования была разработана прогностическая модель МЛР с использованием верифицированных факторов риска, прогностические свойства которой сравнивались с выше полученными моделями.

Анализ проводился на языке Python с открытым исходным кодом, версии 3.9.16.

3. Результаты

3.1. Характеристики когорты пациентов и отбор предикторов

Первый и второй этапы анализа показателей включал медианные и частотные оценки, а также тесты на межгрупповые сравнения (табл. 1).

Табл. 1.

Клинико-функциональная характеристика больных

Предиктор	Группа 1 (n=318)	Группа 2 (n=4363)	ОШ ДИ (95%)	p-value
Пол: Ж, абс. (%)	142 (44.65%)	1332 (30.5 %)	1.8 [1.5; 2.3]	<0.000001
Возраст, лет	71 [70; 72]	62[62;62]	-	<0.000001
Рост, см	168 [167;169]	170[169.8;170.3]	-	0.000001
Вес, кг	78 [76; 80]	80[79.5 80.5]	-	0.000005
ИМТ, кг/м ²	26.8 [26.2;27.4]	27.7[27.5; 27.8]	-	0.039489
САД, мм рт.ст.	110 [106; 114]	130 [129;131]	-	<0.000001
ДАД, мм рт.ст.	72 [69.9;74.1]	80 [79.6; 80.4]	-	<0.000001
ЧСС, уд/мин	86 [83.3;88.7]	72 [71.6; 72.4]	-	<0.000001
Сг, мкмоль/л	130 [115;144]	97 [95.7; 98.2]	-	<0.000001
Класс ОШ по T.Killip				
I	71 (22.33)	2745 (62.5%)	0.2[0.13;0.22]	<0.000001
II	58 (18.2%)	870 (20%)	0.9[0.67;1.20]	0.508052
III	66 (20.75%)	479 (11%)	2.1[1.59;2.8]	<0.000001
IV	123 (38.7%)	269(6.17%)	9.6[7.4;12.4]	<0.000001
GRACE, сумма баллов	203 [197; 211]	147 [147; 149]	-	<0.000001
ФВ ЛЖ, %	46.5[44.7; 48.3]	56 [55.7;56.3]	-	<0.000001
КДР ЛЖ, см	5[4.9;5.1]	5[4.98;5.02]	-	0.356921
КСР ЛЖ, см	3.7[3.6;3.8]	3.4[3.38;3.42]	-	<0.000001
СДЛА, мм рт.ст.	35[33.1;36.9]	28[27.8; 28.2]	-	<0.000001
LA1, см	4.10[4.02;4.18]	3.90[3.89;3.91]	-	<0.000001
LA2, см	5.20[5.09;5.31]	4.90[4.88;4.92]	-	<0.000001
RA1, см	3.80[3.71;3.89]	3.60[3.59;3.61]	-	<0.000001
RA2, см	4.80[4.70;4.90]	4.70[4.68;4.72]	-	0.000004
RBC, 10 ¹² /л	4.25[3.96;4.53]	4.48[4.46;4.50]	-	<0.000001
Нь, г/л	132[129; 135]	141[140;142]	-	<0.000001
PLT, 10 ⁹ /л	228[215;241]	221[219;223]	-	0.020104
Нейтрофилы, %	81.3[79.9;82.7]	66.7[66.4; 67.1]	-	<0.000001
Эозинофилы, %	0.1[-0.02;0.22]	0.90[0.85;0.95]	-	<0.000001

Glu, ммоль/л	7.95[6.89;9.01]	5.79[5.71;5.87]	-	<0.000001
Urea, мкмоль/л	12.12[7.8; 16.5]	6.7 [6.38;7.02]	-	<0.000001
Тромбокрит, %	0.22[0.21;0.23]	0.20[0.20;0.20]	-	0.0012
WBC, 10 ⁹ /л	14[13.2; 14.8]	10.5[10.3;10.6]	-	<0.000001
ПТИ, %	75.5[72.2; 78.8]	89.3[88.8;89.9]	-	<0.000001
МНО, ед.	1.26[1.10;1.42]	1.06[1.05;1.07]	-	<0.000001
Передний ИМ, абс. (%)	177(55.66%)	2023(46.37%)	1.5[1.15;1.83]	0.001647
ФП, абс. (%)	129(40.57%)	772(17.69%)	3.2[2.51;4.02]	<0.000001
СД 2, абс. (%)	99(31.13%)	831(19.05%)	1.9[1.50;2.46]	<0.000001
ХБП, абс. (%)	83 (26.1%)	677 (15.5%)	1.97 [1.5;2.6]	<0.000001

3.2. Обучение и валидация моделей

Для показателей, имеющих статистически значимые межгрупповые различия, были определены весовые коэффициенты однофакторной ЛР (табл. 2). Взаимосвязи с ВГЛ фиксировались при подъеме уровня показателей нейтрофилов, Cr, ЧСС, WBC, СДЛА, возраста больных, Glu, класса ОСН и др. Для предикторов САД, ДАД, ФВ ЛЖ, ПТИ, эозинофилов, гемоглобина и некоторых других факторов наблюдалась обратная зависимость: с увеличением значений этих переменных повышалась вероятность благоприятного исхода ЧКВ.

Табл. 2.

Весовые коэффициенты в моделях однофакторной ЛР

Предиктор	Коэффициент	p-value
Нейтрофилы (отн. значение)	6.485 [6.481;6.489]	<0.000001
САД	-6.280 [-6.283;-6.277]	<0.000001
Cr	6.102 [6.100;6.103]	<0.000001
ЧСС	5.573 [5.570;5.575]	<0.000001
ФВ ЛЖ	-5.225 [-5.229;-5.221]	<0.000001
СДЛА	4.639 [4.637;4.642]	<0.000001
Эозинофилы (отн. значение)	-4.206 [-4.208;-4.204]	<0.000001
Возраст	4.171 [4.167;4.176]	<0.000001
Класс ОСН по Т.Killip	3.583 [3.575;3.590]	<0.000001
Hb	-3.088 [-3.091;-3.086]	<0.000001
Тромбокрит	2.063 [2.060;2.065]	<0.000001

Помимо базовой МЛР на основе 5 предикторов GRACE нами были разработаны модели МЛР, СЛ и СГБ с дополнительными факторами (табл. 3). Наилучший результат был достигнут при расширении спектра предикторов за счет показателей ФВ ЛЖ, СДЛА, Нб, тромбокрит, относительного уровня нейтрофилов и эозинофилов крови и роста больных. Анализ данных демонстрировал устойчивое повышение качества прогноза для моделей МЛР, СЛ и СГБ как при кросс-валидации, так и при итоговом тестировании.

Табл 3.

Оценка точности прогностических моделей

Метрики	Возраст, Класс ОСН по Т.Killip, Ср, САД, ЧСС			Возраст, рост, класс ОСН по Т.Killip, ЧСС, Ср, САД, ФВ ЛЖ, СДЛА, Нб, тромбокрит, нейтрофилов и эозинофилов в крови		
	МЛР	СЛ	СГБ	МЛР	СЛ	СГБ
Усредненные метрики при кросс-валидации на валидирующих выборках						
AUC	0.855	0.853	0.859	0.915	0.919	0.915
Se	0.774	0.710	0.742	0.840	0.720	0.760
Sp	0.778	0.844	0.819	0.828	0.910	0.895
Метрики качества на итоговой тестовой выборке						
AUC	0.823	0.836	0.839	0.899	0.901	0.903
Se	0.711	0.711	0.689	0.771	0.686	0.714
Sp	0.772	0.836	0.831	0.846	0.899	0.896

3.3 Факторы риска

Определение факторов риска ВГЛ выполнялось методом поиска оптимального решения на сетке. Для таких показателей, как: возраст, класс ОСН по Т.Killip, ЧСС, Ср, САД, ФВ ЛЖ, СДЛА, Нб, тромбокрит, относительное значение нейтрофилов и эозинофилов в крови были определены пороговые значения с наибольшим предиктивным потенциалом, которые относили к факторам риска (табл. 4). Фактор риска принимает значение “1”, если значение предиктора превышает порог с

постфиксом “+”, или не достигает его - с постфиксом “-”. В тех случаях, когда показатель имеет значение “0”, он не относится к факторами риска (табл. 4).

Табл. 4.

Определение факторов риска ВГЛ с помощью различных методов

Предиктор	Метод	Порог	p-value	ОШ ДИ(95%)	AUC
Нейтрофилы	max(ОШ)	94.2+	<0.00001	23.01 [4.6;114.8]	0.513
	min(p-value)	78.8+	<0.00001	9.12 [6.63;12.53]	0.730
	max(AUC)	75.4+	<0.00001	11.28[7.83;16.2]	0.774
	Центроид	74.0+	<0.00001	9.92[6.86;14.36]	0.751
Эозинофилы	max(ОШ)	1.3-	<0.00001	9.79[5.3;18.08]	0.666
	min(p-value)	0.3-	<0.00001	7.87[5.62;11.03]	0.741
	max(AUC)	0.3-	<0.00001	7.87[5.62;11.1]	0.741
	Центроид	0.5-	<0.00001	7.630[5.239;11.112]	0.722
ФВ ЛЖ	max(ОШ)	31.0-	<0.00001	19.693[12.08;32.11]	0.514
	min(p-value)	31.0-	<0.00001	19.693[12.08;32.11]	0.594
	max(AUC)	51.0-	<0.00001	4.850[3.504;6.712]	0.690
	Центроид	51.25-	<0.00001	4.885[3.514;6.792]	0.683
Гемоглобин	max(ОШ)	94.0-	<0.00001	5.304[3.278;8.582]	0.540
	min(p-value)	94.0-	<0.00001	5.304[3.278;8.582]	0.541
	max(AUC)	144.0-	<0.00001	2.285[1.703;3.068]	0.614
	Центроид	136.5-	<0.00001	2.250[1.728;2.928]	0.585
Тромбоцит	max(ОШ)	0.36+	<0.00001	4.490[2.743;7.350]	0.500
	min(p-value)	0.36+	<0.00001	4.490[2.743;7.350]	0.524
	max(AUC)	0.22+	0.00002	1.816[1.379;2.391]	0.598
	Центроид	0.21+	0.0009	1.629[1.238;2.144]	0.576
СДЛА	max(ОШ)	34.0+	<0.00001	6.401[4.680;8.753]	0.500
	min(p-value)	34.0+	<0.00001	6.401[4.680;8.753]	0.728
	max(AUC)	34.0+	<0.00001	6.401[4.680;8.753]	0.728
	Центроид	31.5+	<0.00001	5.902[4.298;8.103]	0.701

Рост	max(ОШ)	152.0-	0.00003	4.174[2.118;8.228]	0.513
	min(p-value)	173.0-	<0.00001	1.890[1.451;2.464]	0.594
	max(AUC)	173.0-	<0.00001	1.890[1.451;2.464]	0.594
	Центроид	169.0-	0.00004	1.667[1.307;2.126]	0.559
САД	max(ОШ)	60.0-	<0.00001	31.538[10.89;91.35]	0.523
	min(p-value)	92.0-	<0.00001	11.014[8.28;14.65]	0.613
	max(AUC)	112.0-	<0.00001	5.361[4.237;6.783]	0.685
	Центроид	120.0-	<0.00001	4.777[3.781;6.035]	0.676
Креатинин	max(ОШ)	427.0+	<0.00001	30.523[10.16;91.74]	0.518
	min(p-value)	188.6+	<0.00001	13.054[9.44;18.04]	0.625
	max(AUC)	122.9+	<0.00001	5.774[4.477;7.448]	0.701
	Центроид	113.3+	<0.00001	4.605[3.559;5.960]	0.693
ЧСС	max(ОШ)	150.0+	<0.00001	41.635[4.32;401.42]	0.500
	min(p-value)	94.0+	<0.00001	6.225[4.860;7.972]	0.663
	max(AUC)	79.0+	<0.00001	4.019[3.170;5.096]	0.672
	Центроид	79.0+	<0.00001	4.019[3.170;5.096]	0.672
Возраст	max(ОШ)	85.0+	<0.00001	6.194[3.407;11.264]	0.513
	min(p-value)	70.0+	<0.00001	4.109[3.259;5.181]	0.644
	max(AUC)	65.0+	<0.00001	3.735[2.923;4.772]	0.667
	Центроид	66.5+	<0.00001	3.646[2.872;4.628]	0.660
Класс ОШ по Т.Killip	max(ОШ)	3.0+	<0.00001	9.600[7.423;12.416]	0.665
	min(p-value)	3.0+	<0.00001	9.600[7.423;12.416]	0.665
	max(AUC)	2.0+	<0.00001	7.081[5.585;8.977]	0.714
	Центроид	2.0+	<0.00001	7.081[5.585;8.977]	0.714

Факторы риска ВГЛ, полученные с помощью оптимизации целевой функции, формировались по оценке степени влияния изолированного предиктора на конечную точку. Вместе с тем при влиянии на результирующую переменную комплекса факторов их пороговые значения могут смещаться. Для определения пороговых значений в

многофакторной модели использовали оценку важности предикторов с помощью метода аддитивного объяснения Шепли. Были созданы диаграммы значений SHAP для каждого из предикторов лучшей многофакторной модели СГБ (рис.1). Необходимо также отметить, что пороговые значения факторов риска, полученные с помощью максимизации AUC однофакторной ЛР, соответствовали результатам оценки по методу Шепли. Так, значения SHAP больше 0 указывает на возрастающую вероятность ВГЛ. Например, максимизация AUC обеспечивала пороговое значение нейтрофилов как фактора риска на уровне 75%, что ассоциировалось с увеличением риска ВГЛ в 11 раз (табл. 4). При значении содержания в крови нейтрофилов более 75% SHAP резко возрастает и становится устойчиво больше 0 (рис.1). Аналогичная взаимосвязь наблюдалась и для других предикторов.

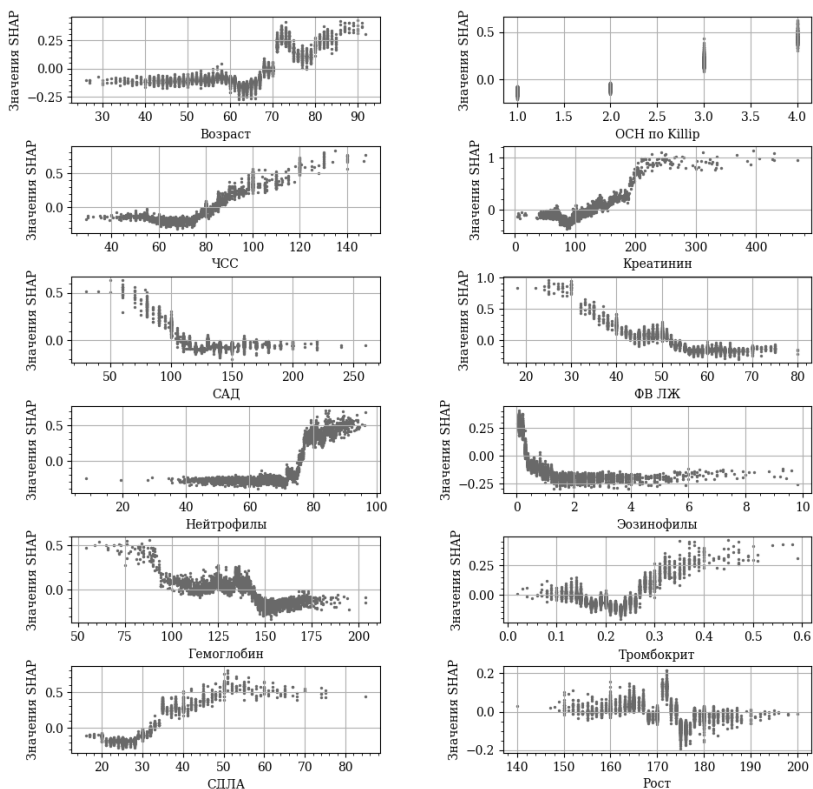


Рис. 1. Взаимосвязь предикторов ВГЛ со значениями SHAP

Используя полученные с помощью максимизации AUC факторы риска, авторы разработали многофакторную модель прогноза ВГЛ с метриками качества при кросс-валидации: AUC=0.917, Sen=0.821, Sp=0.854, а при итоговом тестировании: AUC = 0.903, Sen=0.775, Sp=0.851, что соответствует лучшей модели СГБ. В МЛР получены весовые коэффициенты при соответствующих факторах риска: $w_{\text{возраст}}=0.902$, $w_{\text{рост}}=0.49$, $w_{\text{Killip}}=0.779$, $w_{\text{ЧСС}}=1.19$, $w_{\text{САД}}=0.877$, $w_{\text{Cr}}=0.966$, $w_{\text{ФВ}}=0.584$, $w_{\text{СДЛА}}=0.819$, $w_{\text{Hb}}=0.297$, $w_{\text{тромбоцит}}=0.357$, $w_{\text{нейтрофилы}}=0.566$, $w_{\text{эозинофилы}}=1.16$ и свободный член $e=-6.35$. Преимуществом этой модели является ее объяснимость для клинических врачей.

К выделенным факторам риска ВГЛ у пациентов с ИМпСТ после ЧКВ относятся: уровни содержания в крови нейтрофилов более 75.4% и эозинофилов более 0.3%; ФВ ЛЖ менее 51%, уровня Hb в крови менее 144 г/л; уровня тромбоцита в крови более 0.22 %, СДЛА более 34 мм рт.ст.; рост менее 173 см, уровня САД менее 112 мм рт.ст.; креатинина в крови более 123 мкмоль/л, ЧСС более 79 уд/мин; возраст старше 65 лет; III-IV класс ОСН по Т.Killip.

4. Обсуждение

В работе был проведен интеллектуальный анализ данных на датасете пациентов с ИМпСТ после ЧКВ с целью поиска и валидации новых предикторов ВГЛ, верификации среди них факторов риска фатального исхода, разработки прогностической модели, превышающей по точности известную модель GRACE, и обладающей элементами объяснения. Выделенный пул потенциальных предикторов включал 5 факторов шкалы GRACE, а также ряд новых показателей, которые ранее не рассматривались в качестве предикторов. С помощью 3-х методов МО, процедур кросс-валидации и тестирования подтверждена их прогностическая значимость в отношении ВГЛ. Наилучшая точность прогноза была достигнута с помощью модели СГБ. При этом все три метода (МЛР, СЛ и СГБ) показывали устойчивое повышение качества прогноза как при кросс-валидации, так и при итоговом тестировании.

Метод аддитивного объяснения Шепли демонстрировал, что высокую степень влияния на ВГЛ помимо параметров GRACE (креатинина, ЧСС, САД и класс ОСН по Killip) оказывали также вновь выделенные предикторы: ФВ ЛЖ, СДЛА, уровни нейтрофилов, эозинофилов и тромбоцита. Сила влияния на конечную точку гемоглобина была соизмерима с возрастом больных, а влияние роста пациентов было минимальным. Повышенные значения параметров Cr, ЧСС, нейтрофилов, СДЛА, тромбоцита и возраста у больных с ИМпСТ увеличивают, а низкие у САД, ФВ ЛЖ и эозинофилов уменьшают вероятность смерти после ЧКВ (рис. 2).

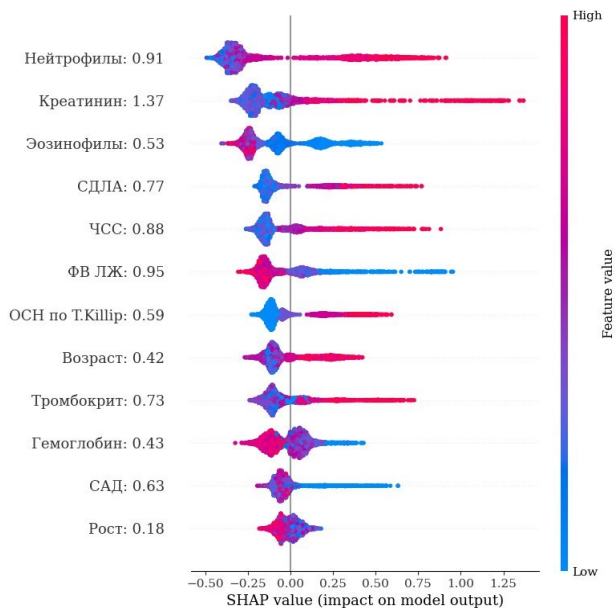


Рис. 2. Диаграмма значений SHAP по модели СГБ

С помощью максимизации AUC однофакторной ЛР, подтвержденного результатами аддитивного объяснения Шепли, были выделены пороговые значения предикторов, отклонение от которых относили к факторами риска ВГЛ. Данный подход позволяет врачам в реальном времени оценивать факторы риска ВГЛ и своевременно осуществлять их коррекцию.

Точность прогноза разработанной нами модели с факторами риска ВГЛ превосходит результаты, полученные другими авторами (авторами (AUC=0.891 и 0.913 при кросс-валидации) [Li et al., 2023],[Wang et al., 2022]).

Заключение

В настоящем исследовании были выделены и верифицированы факторы риска ВГЛ у пациентов с ИмпST, оперированных методом ЧКВ. Разработанная на их основе модель имела лучшие прогностические свойства по сравнению с классической моделью GRACE, а также с моделями, представленными другими исследователями. Использование в предикторов качестве факторов риска ВГЛ обеспечивает прозрачность вычислений и позволяет практикующим врачам своевременно реализовывать мероприятия по снижению риска фатальных исходов.

Список литературы

- [Ибанез и др., 2018] Ибанэз Б., Джеймс С., Аджевал С., Энтунэс М. Д., Бакиарэли-Дукки Ч., Бюэно Е., Кафорио А.Э.П., Крэа Ф., Гоудэвэнос Д. Э., Халворсэн С., Хиндрикс Д., А. Кастрати, Лензэн М.Д., Прэскотт И., Роффи М., Валгимигли М., Варэнхорст К., Вранккс П., Видимски П. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Российский кардиологический журнал. 2018. № 23 (5).
- [Bai et al., 2018] Bai X.F., Zhang Y.P., Zhou J., Wu Y., Li R.F., Sun L.Z., Ma Q.Q., Lou B.W., Zhai B.W., Liu M.P., Cheng L.L., Tong X.N., Yuan Z.Y. Combination of the CYP2C19 metabolizer and the GRACE risk score better predicts the long-term major adverse cardiac events in acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention // *Thromb Res.* 2018. № 170.
- [Chen et al., 2020] Chen X., Shao M., Zhang T., Zhang W., Meng Y., Zhang H., Hai H., Li G. Prognostic value of the combination of GRACE risk score and mean platelet volume to lymphocyte count ratio in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention // *Exp Ther Med.* 2020. № 19 (6).
- [Fox et al. 2010] Fox KAA, Eagle KA, Gore JM, Steg PhG, Anderson FA, for the GRACE and GRACE2 Investigators. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009 – GRACE. *Heart* 2010;96(14):1095-101.
- [Granger et al., 2003] Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O., Pieper K.S., Eagle K.A., Cannon C.P. et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events// *Arch Intern Med.* 2003. № 163 (19).
- [Kao et al., 2020] Kao Y.T., Hsieh Y.C., Hsu C.Y., Huang C.Y., Hsieh M.H., Lin Y.K., Yeh J.S. Comparison of the TIMI, GRACE, PAMI and CADILLAC risk scores for prediction of long-term cardiovascular outcomes in Taiwanese diabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction: From the registry of the Taiwan Society of Cardiology // *PLoS One.* 2020. № 15 (2).
- [Li et al., 2023] Li R., Shen L., Ma W., Yan B., Chen W., Zhu J., Li L., Yuan J., Pan C. Use of machine learning models to predict in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome // *Clin Cardiol.* 2023. № 46 (2).
- [Lundberg et al, 2017] Lundberg S.M., Su-In Lee. A unified approach to interpreting model predictions// *Proceedings of the 31st International Conference on Neural Information Processing Systems.* 2017. P. 4768–4777
- [The World Health Organization 2020] The World Health Organization The top 10 causes of death [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (Дата обращения: 02.05.2023).
- [Valente et al., 2021] Valente F., Henriques J., Paredes S., Rocha T., de Carvalho P., Morais J. A new approach for interpretability and reliability in clinical risk prediction: Acute coronary syndrome scenario // *Artif Intell Med.* 2021. № 117.
- [Wang et al., 2019] Wang J.J., Fan Y., Zhu Y., Zhang J.D., Zhang S.M., Wan Z.F., Su H.L., Jiang N. Biomarkers enhance the long-term predictive ability of the KAMIR risk score in Chinese patients with ST-elevation myocardial infarction // *Chin Med J (Engl).* 2019. № 132 (1).

- [Wang et al., 2021]** Wang L., Zhang Z., Hu T. Effectiveness of LODS, OASIS, and SAPS II to predict in-hospital mortality for intensive care patients with ST elevation myocardial infarction // *Sci Rep.* 2021. № 11 (1).
- [Wang et al., 2022]** Wang Y., Wang W., Jia S., Gao M., Zheng S., Wang J., Dang Y., Li Y., Qi X. Development of a nomogram for the prediction of in-hospital mortality in patients with acute ST-elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention: a multicentre, retrospective, observational study in Hebei province, China // *BMJ Open.* 2022. № 12 (2)
- [Wilson et al., 2022]** Wilson R.S., Malamas P., Dembo B., Lall S.K., Zaman N. Peterson B.R..The CADILLAC risk score accurately identifies patients at low risk for in-hospital mortality and adverse cardiovascular events following ST elevation myocardial infarction // *BMC Cardiovasc Disord.* 2021. № 21 (1).

METHODS OF PROGNOSTIC ANALYSIS FOR THE PREDICTION OF IN-HOSPITAL MORTALITY IN PATIENTS WITH ACUTE ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS ²

B.I. Geltser^{ab} (*boris.geltser@vvsu.ru*)

I.G. Domzhalov^a (*igor@domzhalov.ru*)

N.S. Kuksin^{ab} (*Nikita.Kuksin@vvsu.ru*)

K.J. Shakhgeldyan^{ab} (*carinash@vvsu.ru*)

^aFar Eastern Federal University, Vladivostok

^bVladivostok State University, Vladivostok

The aim of the study is to develop an explainable machine learning model for predicting in-hospital mortality (IHF) in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) after percutaneous coronary intervention (PCI). We analyzed data from 4681 electronic medical records of patients with STEMI and identified 12 risk factors for IHF. The predictive models were developed based on multivariate logistic regression, random forest and stochastic gradient boosting methods. The search for threshold values on the grid while maximizing the area under the ROC-curve and their validation by Shapley's additive explanation method made it possible to verify the risk factors for IHF. The model, whose parameters were risk factors (AUC= 0.917 and 0.903 at cross-validation and final testing, respectively), was superior in accuracy to the best model with continuous predictors based on stochastic gradient boosting. The use of IHF risk factors as predictors makes it possible to explain the obtained prognosis and reduce the risk of adverse events after PCI.

Keywords: machine learning predictive models, risk factors, Shapley's additive explanation, stochastic gradient boosting, predictor thresholding

² This study was financially supported by the project FZNS-2023-0010 of the State Assignment of the Far Eastern Federal University (FEFU.)