

Прогнозирование коронарного атеросклероза для выбора тактики ведения больных ишемической болезнью сердца в амбулаторной практике

Е.В. КОТЕЛЬНИКОВА, В.И. ГРИДНЕВ, П.Я. ДОВГАЛЕВСКИЙ, А.Б. БЕСПЯТОВ

Саратовский НИИ кардиологии Минздрава Российской Федерации

Prognostication of Coronary Atherosclerosis for Selection of Tactics of Management of Patients With Ischemic Heart Disease

E.V. KOTELNIKOVA, V.I. GRIDNEV, P.YA. DOVGALEVSKY, A.B. BESPYATOV

State Research Institute for Cardiology, Saratov, Russia

Цель исследования — разработка нейросетевой модели прогнозирования коронарного атеросклероза для выделения больных, которым необходимо проведение инвазивных вмешательств. Проводилось сравнение эффективности модельного и врачебного прогноза на основе вероятностных оценок с учетом величины персонального риска. При многофакторном анализе использовали 19 клинико-инструментальных показателей, включавших данные анамнеза, результаты инструментального обследования, априорную вероятность ишемической болезни сердца и величину персонального риска развития кардиоваскулярных событий. Выделены значимые при нейросетевом прогнозировании коронарного атеросклероза показатели: результат нагрузочной пробы, типичная стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе, электрокардиографические признаки гипертрофии левого желудочка, априорная вероятность ишемической болезни сердца. Предложена двухэтапная схема прогнозирования коронарного атеросклероза. Нейросетевая модель, пригодная для амбулаторного применения (скрининг и отбор пациентов для инвазивных вмешательств), по точности прогноза превосходит врачебные решения в 1,5—3 раза.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарный атеросклероз, нейронные сети, прогнозирование, вероятности.

Aim. To create an artificial neural network for prognostication of coronary atherosclerosis and thus selection of patients requiring invasive interventions. **Methods and results.** Efficacy of prognostication made by a physician and by a model was compared basing on probabilistic estimates with consideration of individual level of risk. Nineteen clinical and instrumental parameters were entered into multifactorial analysis. These parameters included data from anamnesis, results of instrumental examination, a priori likelihood of ischemic heart disease, and magnitude of individual risk of cardiovascular events. The following factors were selected as significant at neural network prognostication of coronary atherosclerosis: result of exercise test, typical angina, history of myocardial infarction, ECG-signs of left ventricular hypertrophy and a priori likelihood of ischemic heart disease. Basing on these data two stage scheme of prognostication of coronary atherosclerosis was suggested. **Conclusion.** Thus artificial neural network suitable for screening and selection of patients for invasive interventions in ambulatory practice was created. Prognosis made with the use of artificial neural network was 1.5—3 times more accurate than that made by a physician.

Key words: ischemic heart disease; coronary atherosclerosis; neural networks; prognostication; probabilities.

Kardiologiya 2004;3:15—19

Амбулаторная диагностика коронарного атеросклероза (КА) как основной причины ИБС строится, как правило, на врачебном обобщении результатов клинических и инструментальных исследований с учетом персонального риска сердечно-сосудистых событий. Малая доступность современных диагностических методов (сцинтиграфия миокарда с таллием, эмиссионная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография, коронарная ангиография) и субъективность врачебного анализа клинической ситуации в значительной мере снижают эффективность работы кардиологической службы [1]. Считается, что чем выше персональный риск кардиоваскулярных событий, тем раньше пациент нуждается в помощи и тем вероятнее у больного ИБС наличие выраженного КА. Однако значение величины персонального риска в прогнозировании КА неоднозначно [2, 3].

Повышению объективности врачебных решений в выборе тактики ведения больного ИБС может способствовать применение схем прогнозирования КА для амбулаторной практики [4, 5]. Подобные прогностические системы (модели) содержат несложные клинические

показатели и могут весьма точно прогнозировать заболевание, используя вероятностные оценки прогноза [5].

Целью исследования была разработка нейросетевой модели прогнозирования КА для выделения больных, которым необходимо проведение инвазивных вмешательств (коронарная ангиография, баллонная коронарная ангиопластика). Проводилось сравнение эффективности врачебного и модельного прогноза на основе вероятностных оценок с учетом величины персонального риска.

Материал и методы

Ретроспективно изучены данные 306 больных (297 мужчин и 9 женщин, средний возраст $52,1 \pm 8,6$ года), которым за период 2000—2001 гг. в клинике Саратовского НИИ кардиологии была выполнена коронарная ангиография с целью подтверждения диагноза ИБС или решения вопроса об оперативном лечении. Среди обследованных были 151 пациент с III и IV функциональным классом (ФК) стенокардии, 94 — с I-II ФК; 35 больных при поступлении не имели типичных приступов стенокардии, но у них был документально подтвержден перенесенный инфаркт миокарда (ИМ); 26 пациентов поступили с целью исключения ИБС. Сопутствующая артериальная гипертония (АГ) отмечалась у 128 больных.

Пациентам проводилось общеклиническое обследование, включавшее сбор анамнеза и клинический осмотр, запись ЭКГ покоя (цифровой электрокардиограф EC-53R, "Hellige"), холтеровское мониторирование ЭКГ (Zimed-1810, HP), нагрузочную пробу на велоэргометре (EC-1200, "Hellige"), допплер-эхокардиографию (Image Point HX, HP), определение липидов крови, коронарную ангиографию по методике M. Judkins (Polydiagnost-C, "Phillips").

Значимым коронарным поражением при проведении исследования было принято считать наличие у пациента ангиографически подтвержденного стеноза основного ствола левой коронарной артерии 50% и более и/или стеноз не менее 70% диаметра сосуда хотя бы одной из основных эпикардиальных коронарных артерий [6]. В исследовании использовались клинико-инструментальные данные пациентов, разделенных на группы в зависимости от наличия или отсутствия коронарного атеросклероза (табл. 1).

Кроме того, у всех больных были рассчитаны априорная вероятность ИБС с учетом пола, возраста и характера болей в груди [7] и персональный риск развития кардиоваскулярных событий. Персональный риск рассчитывался для 5-летнего периода по таким показателям, как пол, возраст, курение, наличие сахарного диабета, уровень общего холестерина, уровень систолического АД, электрокардиографические признаки гипертрофии левого желудочка — ГЛЖ [8]. Клинико-инструментальные данные пациентов, стратифицированных по расчетной величине персонального риска: группа низкого риска (менее 10%), среднего риска (от 10 до 20% включительно) и высокого риска (более 20%), представлены в табл. 2.

При проведении многофакторного анализа использовался пакет программ *STATISTICA Neural Networks for MS Windows* (Reliase 4.0 F, 2000), позволяющий решать следующие задачи:

- классификация наблюдений, т.е. выделение пациентов с наличием и отсутствием КА в многомерном пространстве основных клинико-инструментальных признаков;

- прогнозирование КА в каждом новом наблюдении, т.е. использование созданной нейросетевой модели с целью скрининга и отбора больных для проведения коронарографии.

Для построения нейронных сетей в качестве входных (зависимых) переменных первоначально было отобрано 19 клинико-инструментальных показателей, изложенных в Рекомендациях по стабильной стенокардии [6]. С целью выделения необходимых для прогнозирования клинических показателей применялись генетический алгоритм отбора данных и процедура анализа чувствительности, входящие в компьютерную программу, что позволило определить оптимальное сочетание входных переменных нейронной сети. В качестве выходных переменных использовались показатели "КА" и "персональный риск". Нами была выбрана оптимальная модель — многослойный персепtron (MLP), содержащая 5 входных переменных и одну выходную, два слоя нейронов при качестве сети — 0,81.

Для повышения способности к обобщению, т.е. воспроизводимости результатов прогнозирования у новых пациентов, в процессе обучения нейронной

Таблица 1. Клинико-инструментальные характеристики групп больных с наличием и отсутствием коронарного атеросклероза

Показатели	Коронарный атеросклероз	
	есть (n=184)	не (n=11)
Возраст, годы	52±9	51±
Мужчины, %	99	95
Женщины, %	1,7	5
Клинические показатели		
Стенокардия, %:		
I-II ФК	24	41**
III-IV ФК	67	23**
Постинфарктный кардиосклероз, %	7	18**
Боли в груди, типичные для стенокардии, %	74	35*
Боли в груди, не типичные для стенокардии, %	12	34*
Боли в груди, напоминающие стенокардию, %	15	30*
ИМ в анамнезе	60	39**
Факторы риска		
Курение, %	42	39
Сахарный диабет, %	9	10
Семейный анамнез ИБС, %	46	47
Общий холестерин, ммоль/л	4,9±1,2	4,9±1
Систолическое АД, мм рт.ст.	161±34	157±
Признаки ГЛЖ на ЭКГ, %	22	25
Результаты инструментальных исследований		
Наличие зубца Q на ЭКГ, %	35	19**
Положительный результат ВЭМ, %	69	20**
ФВ, %	59±8	60±
Нарушение локальной сократимости, %	74	26**
Эпизоды депрессии сегмента ST продолжительностью более 1 мин при холтеровском мониторировании ЭКГ, %	32	6,8**
Априорная вероятность ИБС, %	71±24	50±29
Персональный риск развития кардиоваскулярных событий, %	17±11	15±1

Примечание. Цифрами обозначены признаки, использованные нейросетевой моделью в качестве входных переменных. Достоверность различий между группами: ** — $p<0,01$; *** — $p<0,001$.

модели к входным добавлялись шум (до 5% уровня), имитирующие влияние случайных факторов на врачебные решения, которые в клинической практике могут означать диагностические ошибки, различия в квалификации исследователей, методиках определения и другие случайности в ходе диагностического процесса [9, 10].

Эффективность модельного прогнозирования проверялась на контрольной и тестовой выборках, не вошедших в обучающую модель и составлявших по 25%

Таблица 2. Клинико-инструментальные характеристики в группах, стратифицированных по персональному риску

Показатели	Персональный риск			Различия в группах
	низкий (n=106)	средний (n=107)	высокий (n=97)	
Возраст, годы	48±7	51±8	56±9	
Мужчины, %	96	100	95	
Женщины, %	4	—	5	
Клинические показатели				
Стенокардия, %:				
I-II ФК	37	29	29	
III-IV ФК	39	49	56	a **
Постинфарктный кардиосклероз, %	13	11	9	
Боли в груди, типичные для стенокардии, %	54	55	68	a *
Боли в груди, не типичные для стенокардии, %	20	27	13	
Боли в груди, напоминающие стенокардию, %	26	18	18	
ИМ в анамнезе	47	56	53	
Факторы риска				
Курение, %	25	46	53	a***, c**
Сахарный диабет, %	5	8	15	a *
Семейный анамнез ИБС, %	48	43	48	
Общий холестерин, ммоль/л	4,8±1,1	4,9±1,3	5,1±1,4	a **
Систолическое АД, мм рт.ст.	135±20	160±31	188±30	a***, b***, c***
Признаки ГЛЖ на ЭКГ, %	7	22	42	a***, b**, c**
Результаты инструментальных исследований				
Наличие зубца Q на ЭКГ, %	28	30	27	
Положительный результат ВЭМ, %	45	47	50	
ФВ, %	61±7	60±8	57±8	a**, b*
Нарушение локальной сократимости, %	30	37	40	
Эпизоды депрессии сегмента ST продолжительностью более 1 мин при холтеровском мониторировании ЭКГ, %	13	20	35	a **
Наличие коронарного поражения по данным коронарографии, %	54	61	67	
Априорная вероятность ИБС, %	57±25	59±30	72±25	a***, b**

Примечание. Достоверность различий между группами: * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$; *** — $p<0,001$; a — между группами низкого и высокого риска, b — между группами среднего и высокого риска, c — между группами низкого и среднего риска.

общего числа наблюдений. С целью применения полученных моделей при скрининге или отборе больных для проведения инвазивных вмешательств мы изменяли чувствительность и специфичность, модифицируя пороги принятия решений нейронной сетью [5, 11].

Вероятностные оценки прогнозирования представлены в виде отношения правдоподобия положительных и отрицательных результатов и предназначены для использования врачами при принятии решений в конкретных диагностических ситуациях [4].

Было проведено сравнение модельного прогнозирования и врачебных решений по прогнозу КА на выборке из 106 пациентов, отобранных случайным образом из числа вошедших в исследование. Анкетировались 13 врачей клиники и поликлиники института.

При статистической обработке данных для оценки достоверности различий непрерывных величин использовались двусторонний *t*- и *F*-критерии, для сравнения дискретных переменных — критерий χ^2 Пирсона. Частоты дискретных переменных указаны в процентах. Средние величины представлены в виде $M\pm s$.

Результаты исследования

Из 19 входных переменных в итоговый вариант нейросетевой модели для прогнозирования КА вошли 5 клинико-инструментальных показателей: результат нагрузочной пробы, типичная стенокардия, ИМ в анамнезе, электрокардиографические признаки ГЛЖ, априорная вероятность ИБС. Выбор этих показателей обусловлен рангами их значимости для нейронной сети в

классификации КА, так как ранги других показателей монотонно убывают и не влияют на качество модели.

Пациенты групп с наличием и отсутствием КА различались по клинической тяжести (см. табл. 1). В группе больных КА преобладали пациенты со стенокардией III—IV ФК, перенесенным ИМ с зубцом *Q*, чаще регистрировались эпизоды ишемии миокарда при холтеровском мониторировании ЭКГ и нагрузочной пробе, ниже были фракция выброса (ФВ) и состояние локальной сократительной функции сердца. В группе больных КА чаще наблюдались типичные боли в груди ($p<0,001$), положительный результат велоэргометрии — ВЭМ ($p<0,001$), наличие ИМ в анамнезе ($p<0,001$), была выше априорная вероятность ИБС ($p<0,001$). Сопутствующая АГ отмечалась у пациентов обеих групп с одинаковой частотой. Не было выявлено различий в группах по отдельным факторам риска.

Пациенты с наличием и отсутствием КА принадлежали к одной группе среднего риска развития кардиоваскулярных событий (персональный риск составил 17 ± 11 и $15\pm 10\%$ соответственно).

Для прогнозирования КА у пациентов с учетом персонального риска применялась нейронная сеть, содержащая те же 19 входных переменных, что и в предыдущей модели, в том числе показатель КА. Тем самым оценивалось, как учитывается наличие КА в формировании персонального риска. Величина "персональный риск" использовалась как выходная переменная. В ходе процедуры анализа чувствительности нейросетевой модели было установлено, что ранг переменной "КА" не был значимым и КА был исключен из числа входных переменных.

При анализе коронарных поражений в изучаемых группах с различной величиной персонального риска достоверной разницы в наличии КА у пациентов не выявлено (см. табл. 2). Кроме того, группы не различались по количеству пораженных сосудов: так, однососудистые поражения в группе высокого риска наблюдались у 40%, среднего риска — у 55% и низкого риска — у 53%, а поражение двух и более сосудов отмечалось у 60, 45 и 47% пациентов соответственно. По клинической тяжести различались больные только групп высокого и низкого риска: в группе высокого риска преобладали пациенты высокого ФК стенокардии ($p<0,01$), с наличием эпизодов ишемии при холтеровском мониторировании ЭКГ ($p<0,01$). Число пациентов с сопутствующей АГ различалось во всех группах риска: при сравнении низкого и высокого риска ($p<0,001$), среднего и высокого риска ($p<0,001$), низкого и среднего риска ($p<0,05$). Была сопоставима доля пациентов с типичной стенокардией и больных с ИМ в анамнезе (см. табл. 2). Достоверно различались пациенты всех групп риска по отдельным факторам риска (курение, наличие сахарного диабета, уровень общего холестерина, уровень систолического АД, электрокардиографические признаки ГЛЖ), а также априорной вероятности ИБС.

Разработана двухэтапная схема прогнозирования КА: модель скрининга — с высокой чувствительностью — 95% и специфичностью 55% и модель отбора больных ИБС для инвазивных вмешательств — с высокой специфичностью — 91% и чувствительностью 33% (табл. 3).

Анкетирование врачей в плане выявления КА показало, что чувствительность врачебных решений составила

$80\pm 9\%$, специфичность — $71\pm 10\%$ (в анкете использованы те же 5 признаков, что и в нейросетевой модели).

Обсуждение

Клинико-инструментальные показатели, с высокой достоверностью различавшиеся в группах пациентов с наличием КА и без него: типичная стенокардия, ИМ в анамнезе, априорная вероятность ИБС, результаты ВЭМ — практически полностью совпали с входными переменными, выбранными нейросетевой моделью, кроме электрокардиографических признаков ГЛЖ. Отсутствие различий в частоте ГЛЖ в группах с наличием КА и без него может объясняться сходной частотой сопутствующей АГ в группах. Вместе с тем доказана роль ГЛЖ как независимого предиктора риска поражения коронарных сосудов [12].

Показатели, не вошедшие в нейросетевую модель, — нарушение локальной сократимости левого желудочка, эпизоды ишемии миокарда при суточном мониторировании ЭКГ являются инструментальным подтверждением выделенных 5 модельных признаков.

При сопоставлении клинических данных по группам персонального риска выявленные различия относились в основном к клинической тяжести и факторам риска ИБС. В связи с близостью ангиографических характеристик в группах пациентов с высоким, средним и низким риском, вероятно, использование величин персонального риска будет более оправданным при клиническом наблюдении и прогнозировании тяжести ИБС, чем при прогнозировании КА.

Особенностью проведенного исследования было применение двухэтапной прогностической схемы: для скрининга была применена нейросетевая модель с высокой чувствительностью, а для второго этапа (отбор больных для проведения инвазивных вмешательств) — модель с высокой специфичностью. Тем самым достигалась высокая итоговая эффективность прогнозирования — произведение чувствительности и специфичности прогноза было наибольшим.

При скрининге выявление больных в популяции более важно, но получается избыток ложноположительных результатов. Модель имеет отношение правдоподобия отрицательного результата при скрининге, равное 0,1 (т.е. из 11 пациентов без КА, по данным модельного прогнозирования, только у 1 возможен ложноотрицательный результат). Пациенты с положительным результатом скрининговой модели прогнози-

Таблица 3. Сравнительная информативность прогнозирования коронарного атеросклероза

Методы прогнозирования	Se, %	Sp, %	ОП(+)	ОП(-)
Врачебное прогнозирование	80	71	2,8	0,3
Нейросетевая модель скрининга	95	55	2,1	0,1
Нейросетевая модель отбора больных для проведения инвазивных исследований	33	91	3,7	0,7

Примечание. Se — чувствительность (вероятность получения положительного результата диагностики при наличии болезни); Sp — специфичность (вероятность получения отрицательного результата диагностики при отсутствии заболевания); ОП(+) — отношение правдоподобия положительного результата; ОП(−) — отношение правдоподобия отрицательного результата.

рования КА выделяются в группу с высокой вероятностью ИБС, среди них на втором этапе прогнозирования осуществляется отбор больных для проведения инвазивных исследований. Отношение правдоподобия положительного результата второй модели составляет 3,7 (т.е. из 5 больных с КА, по данным модели, у 1 возможен ложноположительный результат).

Клинические данные пациентов в группе с КА, по результатам нейросетевого прогнозирования, показывают, что модель позволяет выделять пациентов, которым действительно необходимы инвазивные вмешательства. Правильность такого отбора согласуется с данными рандомизированных клинических исследований, где коронарное шунтирование выполнялось у 97% мужчин, у 80% ФВ составила более 50%, 60% больных ранее перенесли ИМ, у 83% были поражены две—три коронарные артерии [13].

При анализе врачебных решений, по данным анкетирования, отношение правдоподобия положительного результата сравнимо со скрининговой моделью, а отношение правдоподобия отрицательного результата больше модельного (см. табл. 3). Тем самым, прогнозируя отсутствие КА при скрининге, врачи ошибаются в 2,8 раза чаще, чем модель. При врачебном прогнозировании наличия КА ложноположительные результаты встречаются почти в 1,5 раза чаще, чем при модельном прогнозировании для отбора больных. Чувствительность и специфичность врачебных решений в среднем высокие, тем не менее мало пригодны для скрининга, где требуется максимальная чувствительность. Операционные характеристики врачебных решений находятся в диапазоне специфичности 60—80%, но только 3 врача по специфичности приблизились к характеристике нейросетевой модели отбора. Практически ни один врач не смог достичь чувствительности решений, близкой к модели скрининга.

Применение вероятностных оценок позволяет упростить задачу прогнозирования КА в амбулаторной практике, где врач вынужден принимать диагностические решения в условиях неопределенности. Следует отметить, что предложенная модель, пользуясь результатами своего обучения, дает возможность про-

гнозировать КА при отсутствии какого-либо вида диагностического исследования. Кроме того, пополнение новыми наблюдениями банка данных позволяет совершенствовать нейросетевую модель, используя ее способность к самообучению, и повышать точность прогнозирования [14].

Данные о прогнозе существенно сказываются на тактике ведения больных — внедрение разработанной двухэтапной (скрининг и отбор больных для инвазивных вмешательств) схемы прогнозирования КА позволяет повысить объективность врачебных решений [15].

Разработанная нами нейросетевая модель прогнозирования применяется как серверное приложение корпоративной информационной системы в поликлинике Саратовского НИИ кардиологии при отборе больных для ангиографических исследований.

Выводы

- Наиболее значимыми клинико-инструментальными показателями в нейросетевом прогнозировании коронарного атеросклероза являются: результат велоэргометрической пробы, типичная стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе, электрокардиографические признаки гипертрофии левого желудочка и априорная вероятность развития ишемической болезни сердца.

- Стратификация пациентов по персональному риску более оправдана при клиническом наблюдении и прогнозировании тяжести ишемической болезни сердца, чем при прогнозировании коронарного атеросклероза.

- Применение двухэтапной схемы (скрининг и последующий отбор пациентов для инвазивных вмешательств) позволяет достичь более высокой итоговой эффективности прогнозирования коронарного атеросклероза, при которой чувствительность и специфичность прогноза составляют не менее 90%.

- Разработанные нейросетевые модели прогнозирования коронарного атеросклероза при скрининге и отборе больных для инвазивных вмешательств обладают точностью прогнозирования, в 1,5—3 раза превосходящей врачебные заключения.

ЛИТЕРАТУРА

- Garber A.M., Solomon N.A. Cost-effectiveness of alternative test strategies for the diagnosis of coronary artery disease. Ann Intern Med 1999;130:719—728.
- Ridker P.M. Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks. Ann Intern Med 1999;130:933—937.
- Virmani R., de Kolodgi F., Burke A.P. et al. A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. Arterioscler Tromb Vasc Biol 2000;20:1262—1275.
- Власов В.В. Эффективность диагностических исследований. М: Медицина 1988.
- Власов В.В. Эпидемиология в современной России. Международный журнал медицинской практики 2001;2:27—31.
- Gibbons N. et al. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines of the management of patients with chronic stable angina. J Am Coll Cardiol 1999;33:2092—2197.
- Кардиология в таблицах и схемах. Под ред. М. Фрида и С. Грайнс. Пер. с англ. М: Практика 1996.
- Доказательная медицина. Ежегодный справочник. Пер. с англ. Вып. 1. М: Медиа Сфера 2002.
- Белялов Ф.И., Кукин С.Г. Вариабельность сердечного ритма при многодневном наблюдении за течением нестабильной стенокардии. Кардиология 2002;1:48—51.
- Justice A.C., Berlin J.A., Covinsky K.E. Assessing the generalizability of prognosis information. Ann Intern Med 1999;131:515—524.
- Круглов В.В., Борисов В.В. Искусственные нейронные сети. Теория и практика. Горячая линия — Телеком 2001.
- Hardjai K.J. Potential new cardiovascular risk factors left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein (a), triglycerides, oxidative stress and fibrinogen. Ann Intern Med 1999;131:376—386.
- Jusuf S., Peduzzi P. et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival overview of 10-years results from randomized trials by the coronary artery bypass graft surgery trialists collaboration. Lancet 1994;344:563—570.
- Нейронные сети. STATISTICA Neural Networks. Пер. с англ. М 2000.
- Signorini D.F., Andrews P.J., Jones P.A. et al. Predicting survival using simple clinical variables a case study in traumatic brain injury. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1999;66:20—25.

Поступила 27.02.03