

СИБИРСКИЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

ISSN online 2713-265X
ISSN print 2713-2927



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine

SCIENCE AND PRACTICE PEER REVIEWED JOURNAL

ТЕМА ВЫПУСКА

Цифровые технологии в клинической медицине

- Обзоры и лекции
- Клинические исследования
- Экспериментальные исследования
- Организация здравоохранения и общественное здоровье
- Цифровые технологии поддержки решений в медицине



ТОМСКИЙ НИМЦ
НИИ КАРДИОЛОГИИ



4'2020
Том 35

ISSN online 2713-265X

ISSN print 2713-2927

Научно-исследовательский институт кардиологии
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»

СИБИРСКИЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Журнал выходит ежеквартально с 1996 г.

Том 35, № 4, 2020

Cardiology Research Institute,
Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences

THE SIBERIAN JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

The journal is published from 1996 quarterly

Volume 35, No. 4, 2020

Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины

Основная цель журнала — информирование читательской аудитории о новейших достижениях и перспективах развития отечественной и зарубежной медицинской науки, формирование научного мировоззрения, передача научной эстафеты от авторитетных исследователей молодым ученым, активная пропаганда принципов научно обоснованной клинической практики. Приоритетно публикуются работы, посвященные проблемам фундаментальной и прикладной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, а также смежным научным дисциплинам. Наряду с обсуждением общемировых трендов большое внимание уделяется результатам исследования популяционных закономерностей, особенностям клинического течения и исходов, а также специфике оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях и коморбидной патологии в экстремальных условиях сибирских территорий.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Р.С. Карпов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/284>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

С.В. Попов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/352>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

И.А. Трубачева

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/397>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Vladimir V. Alexi-Meskishvili

<http://www.ctsnet.org/home/valeximeskishvili>

M.D., Ph.D., Professor
German Heart Institute (Berlin, Germany)
<https://orcid.org/0000-0002-3945-1242>

Ottavio R. Alfieri

<https://www.radcliffecardiology.com/authors/ottavio-alfieri>

M.D., Ph.D., Professor
San Raffaele Scientific Institute, University Hospital (Milan, Italy)
<https://orcid.org/0000-0003-1065-8052>

Н.Д. Анфиногенова

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/213>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

С.Е. Пекарский

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/340>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0002-4008-4021>

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

С.И. Карась

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/283>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0001-6716-856X>

Г.В. Артамонова

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/artamonova-galina-vladimirovna.html>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

Dmitriy N. Atochin

<http://cvrc.massgeneral.org/faculty/dmitriy-atochin-phd/>

M.D., Ph.D., Assoc. Professor
Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School (Boston, USA)
<https://orcid.org/0000-0002-2405-2070>

С.А. Афанасьев

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/216>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Л.И. Афтанас

<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Сибирское отделение Российской академии наук; Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины (Новосибирск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0003-3605-5452>

Л.С. Барбараш

<https://kemcardio.ru/nauka/fond-molodyix-uchyoniyix/barbarash-leonid-semenovich.html>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-6981-9661>

О.Л. Барбараш

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpsz/apparat-upravleniya/barbarash-olga-leonidovna.html>

д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, профессор
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

А.А. Бощенко

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/227>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>

А.В. Врублевский

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/241>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>

А.А. Гарганеева

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/244>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

В.В. Гафаров

<http://assa.bionet.nsc.ru/open/department/0d29208c-217b-11e2-ae25-0025226b781e/>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (Новосибирск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>

Ю.И. Гринштейн

[https://krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=user&id=1229](https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=user&id=1229)

д-р мед. наук, профессор
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации (Красноярск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>

Haim Danenberg

<http://www.hadassah-med.com/doctors/prof-danenberg-haim>

M.D., Ph.D., Professor
Head of Interventional Cardiology Unit, Dept. of Cardiology, Heart Institute (Jerusalem, Israel)
<https://orcid.org/0000-0002-1349-9627>

А.П. Дергилев

<http://ngmu.ru/users/40578>

д-р мед. наук, профессор
Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Новосибирск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0002-8637-4083>

James M. Downey

<https://www.southalabama.edu/ishr/cvsimulation/JMDCVtable.htm>

Ph.D.
College of Medicine, University of South Alabama (Mobile, USA)
<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>

А.В. Евтушенко

http://wiki.ssmu.ru/index.php/Евтушенко_Алексей_Валерьевич

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>

Yi Zhang

https://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240

Ph.D., Professor
Hebei Medical University (Hebei, China)
<https://orcid.org/0000-0003-0869-3940>

В.В. Калюжин

<http://www.ssmu.ru/ru/obrazovanie/departments/goster/kalyujin/>

д-р мед. наук, профессор
Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

А.М. Караськов

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина (Новосибирск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-8900-8524>

Jaroslaw D. Kasprzak

https://www.researchgate.net/profile/Jaroslaw_Kasprzak

M.D., Ph.D., Professor
Medical University of Lodz, Bieganski Hospital (Lodz, Poland)
<https://orcid.org/0000-0002-5850-8187>

Julia Kzhyskowska

<https://persona.tsu.ru/home/UserProfile/7837>

д-р биол. наук, профессор
Гейдельбергский университет (Гейдельберг, Германия);
Томский государственный университет (Томск, Россия)
<https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>

И.А. Ковалев

<http://pedklin.ru/staff/kovalyov-igor-aleksandrovich>

д-р мед. наук, профессор
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>

Frantisek Kolar

<http://www.heartacademy.org/phpwcm/index.php?09>

M.D., Ph.D., Professor
Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences (Prague, Czech Republic)
<https://orcid.org/0000-0002-8723-1826>

С.М. Комиссарова

<https://belmedtourism.com/vrachi/kardiologiya/konsultant-kardiolog/komissarova-s-m/>

д-р мед. наук
Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Республика Беларусь)
<http://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

В.А. Кузнецов

<http://www.infarkta.net/for-patients/doctors/kuznetsov/>

д-р мед. наук, профессор
Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр (Тюмень, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-0246-9131>

Р.Д. Курбанов

д-р мед. наук, академик АН Узбекистана, профессор
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии (Республика Узбекистан)
<https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>

Н.П. Митьковская

<https://www.bsmu.by/page/11/350/>

д-р мед. наук, профессор
Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Республика Беларусь)
<https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>

Navin C. Nanda

https://www.researchgate.net/profile/Navin_Nanda

M.D., Ph.D., Professor
Echocardiography Laboratories at the University of Alabama (Birmingham, USA)
<https://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

С.А. Некрылов

<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

д-р ист. наук, профессор
Национальный исследовательский Томский государственный университет (Томск, Россия)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504398728>

Eli Ovsyshcher

<https://www.semanticscholar.org/author/Eli-Ovsyshcher/14433397>

M.D., Ph.D., Professor
Soroka University Medical Center for Cardiology (Beer-Sheva, Israel)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6505953753>

И.В. Осипова

<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>

д-р мед. наук, профессор
Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Барнаул, Россия)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7005749604>

Natesa G. Pandian

https://www.researchgate.net/profile/Natesa_Pandian2

M.D., Professor
Heart & Vascular Institute, Hoag Hospital, Tufts University School of Medicine, Tufts Medical Center (Boston, USA)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>

Fausto J. Pinto

<https://esc365.escardio.org/Person/345-prof-pinto-fausto-jose>

M.D., Ph.D., Professor
Academic Center of Medicine of Lisbon (Lisbon, Portugal)
<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

В.П. Пузырев

<http://onco.tnmc.ru/kontakty/personalii/tnmc/puzryev-valeriy-pavlovich/>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

А.Н. Репин

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/364>

д-р мед. наук, профессор
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

В.В. Рябов

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/369>

д-р мед. наук
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия)
<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

В.А. Труфакин

д-р мед. наук, академик РАН, профессор
Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины (Новосибирск, Россия)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7004708644>

Igor Feoktistov

<https://medschool.vanderbilt.edu/pharmacology/person/igor-feoktistov-ph-d-c-sc/>

M.D, Ph.D., Professor
Vanderbilt University (Nashville, USA)
<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>

Leon J. Frazin

https://www.vitals.com/doctors/Dr_Leon_Frazin.html

M.D., Ph.D.
UIC College of Medicine (Chicago, USA)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743>

Michal Chudzik<https://www.pubfacts.com/author/Michal+Chudzik>

M.D., Professor

Medical University of Lodz (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0001-8805-9688>**Е.Л. Чойнзонов**<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/choynzonov-evgeniy-lkhamatsyrenovich/>

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Томск, Россия)

<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>**Е.В. Шляхто**http://www.almazovcentre.ru/?page_id=125

д-р мед. наук, академик РАН, профессор

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)

<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>**Jan Janousek**<http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/>

M.D., Ph.D., Professor

Head of Children's Heart Centre, University Hospital Motol (Prague, Czech Republic)

<http://orcid.org/0000-0002-4932-1150>

С правилами по оформлению статей можно ознакомиться на сайте журнала по адресу:
<https://cardiotomsk.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

История издания журнала	Регулярная публикация выпусков журнала началась в 1996 году после 65-летнего перерыва. Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.
Периодичность	Ежеквартально
Префикс DOI	10.29001
ISSN online	2713-265X
ISSN print	2713-2927
Свидетельство о регистрации средства массовой информации	Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Рег. номер: ПИ № ФС 77-78659 от 30.07.2020
Стоимость одного выпуска	Свободная цена
Условия распространения материалов	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License
Учредитель Издатель Редакция	Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а Тел./факс: (3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, http://www.cardio-tomsk.ru
Редакторы	О.М. Рудникович, Н.Н. Исаева
Редактор-переводчик	Н.Д. Анфиногенова
Логистик	Д.А. Дедков
Менеджер	Т.В. Тихонова
Оригинал-макет	ООО «Литбюро» 634055, Российская Федерация, Томск, ул. Королева, 4
Тираж	500 экз.
Типография	Журнал отпечатан на полиграфическом оборудовании Издательского дома Томского государственного университета 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36
Выход в свет	29.12.2020

The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine

The journal allows readers to get acquainted with the latest developments in medical science and practice. It promotes ideals and integrity that the leaders of Siberian medicine have been committed to. Primary remit of the journal focuses on the key questions of cardiology, cardiac surgery, and related scientific disciplines. We encourage publication of papers addressing the etiology, pathogenesis, epidemiology, clinical presentation, state-of-the-art diagnostics, prevention, treatment, cardiovascular comorbidities, rehabilitation, and improvement of medical care for cardiovascular patients.

EDITOR-IN-CHIEF

Rostislav S. Karpov

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/284>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Sergey V. Popov

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/352>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

Irina A. Trubacheva

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/397>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

EDITORIAL BOARD

Vladimir V. Alexi-Meskishvili

<http://www.ctsnet.org/home/valeximeskishvili>

M.D., Ph.D., Professor

German Heart Institute (Berlin, Germany)

<https://orcid.org/0000-0002-3945-1242>

Ottavio R. Alfieri

<https://www.radcliffecardiology.com/authors/ottavio-alfieri>

M.D., Ph.D., Professor

San Raffaele Scientific Institute, University Hospital (Milan, Italy)

<https://orcid.org/0000-0003-1065-8052>

Nina D. Anfinogenova

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/213>

Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

SCIENTIFIC EDITOR

Stanislav E. Pekarsky

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/340>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-4008-4021>

EXECUTIVE SECRETARY

Sergey I. Karas

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/283>

Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0001-6716-856X>

Galina V. Artamonova

<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpssz/apparat-upravleniya/artamonova-galina-vladimirovna.html>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

Dmitriy N. Atochin

<http://cvrc.massgeneral.org/faculty/dmitriy-atochin-phd/>

M.D., Ph.D., Assoc. Professor

Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School (Boston, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-2405-2070>

Sergey A. Afanasiev

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/216>

Dr. Sci. (Med.), Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Lubomir I. Aftanas<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Research Institute of Physiology and Basic Medicine (Novosibirsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0003-3605-5452>**Leonid S. Barbarash**<https://kemcardio.ru/nauka/fond-molodyix-uchyoniyx/barbarash-leonid-semenovich.html>

M.D., Dr. Sci. (Med), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-6981-9661>**Olga L. Barbarash**<https://kemcardio.ru/o-kkcz/nii-kpsz/apparat-upravleniya/barbarash-olga-leonidovna.html>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>**Alla A. Boshchenko**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/227>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-6009-0253>**Alexander V. Vrublevskiy**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/241>

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>**Alla A. Garganeeva**<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/244>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>**Valeriy V. Gafarov**<http://assa.bionet.nsc.ru/open/department/0d29208c-217b-11e2-ae25-0025226b781e/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0001-5701-7856>**Yury I. Greenstein**[https://krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=user&id=1229](https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=user&id=1229)

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>**Haim Danenberg**<http://www.hadassah-med.com/doctors/prof-danenberg-haim>

M.D., Ph.D., Professor

Head of Interventional Cardiology Unit, Dept. of Cardiology, Heart Institute (Jerusalem, Israel)

<https://orcid.org/0000-0002-1349-9627>**Alexander P. Dergilev**<http://ngmu.ru/users/40578>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-8637-4083>**James M. Downey**<https://www.southalabama.edu/ishr/cvsimulation/JMDCVtable.htm>
Ph.D.

College of Medicine, University of South Alabama (Mobile, USA)

<https://orcid.org/0000-0002-3430-530X>**Alexey V. Evtushenko**http://wiki.ssmu.ru/index.php/Евтушенко_Алексей_Валерьевич

M.D., Dr. Sci. (Med.)

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>**Yi Zhang**https://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240

Ph.D., Professor

Hebei Medical University (Hebei, China)

<https://orcid.org/0000-0003-0869-3940>**Vadim V. Kalyuzhin**<http://www.ssmu.ru/ru/obrazovanie/departments/goster/kalyuzhin/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Siberian State Medical University (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>**Alexander M. Karaskov**

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

E. Meshalkin National Medical Research Center (Novosibirsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0001-8900-8524>**Jaroslaw D. Kasprzak**https://www.researchgate.net/profile/Jaroslaw_Kasprzak

M.D., Ph.D., Professor

Medical University of Lodz, Bieganski Hospital (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0002-5850-8187>**Julia Kzhyshkowska**<https://persona.tsu.ru/home/UserProfile/7837>

Ph.D., Dr. Sci. (Biol.), Professor

University of Heidelberg (Heidelberg, Germany); Tomsk State University (Tomsk, Russia)

<https://orcid.org/0000-0003-0898-3075>**Igor A. Kovalev**<http://pedklin.ru/staff/kovalyov-igor-aleksandrovich>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>

Frantisek Kolar

<http://www.heartacademy.org/phpwcm/index.php?09>

M.D., Ph.D., Professor
Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences (Prague, Czech Republic)
<https://orcid.org/0000-0002-8723-1826>

Svetlana M. Komissarova

<https://belmedtourism.com/vrachi/kardiologiya/konsultant-kardiolog/komissarova-s-m/>

M.D., Dr. Sci. (Med.)
Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus Republic)
<http://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

Vadim A. Kuznetsov

<http://www.infarkta.net/for-patients/doctors/kuznetsov/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor
Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tyumen, Russia)
<http://orcid.org/0000-0002-0246-9131>

Ravshanbek D. Kurbanov

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Uzbekistan Academy of Sciences, Professor at the Republican Specialized Cardiology Center (Tashkent, Uzbekistan)
<https://orcid.org/0000-0001-7309-2071>

Natalya P. Mitkovskaya

<https://www.bsmu.by/page/11/350/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor
Belarus State Medical University (Minsk, Belarus Republic)
<https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>

Navin C. Nanda

https://www.researchgate.net/profile/Navin_Nanda

M.D., Ph.D., Professor
Echocardiography Laboratories at the University of Alabama (Birmingham, USA)
<https://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

Sergey A. Nekrylov

<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

Dr. Sci. (History), Professor
Tomsk State University (Tomsk, Russia)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504398728>

Eli Ovsyshcher

<https://www.semanticscholar.org/author/Eli-I-Ovsyshcher/14433397>

M.D., Ph.D., Professor
Soroka University Medical Center for Cardiology (Beer-Sheva, Israel)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6505953753>

Irina V. Osipova

<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor
Altay State Medical University (Barnaul, Russia)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7005749604>

Natesa G. Pandian

https://www.researchgate.net/profile/Natesa_Pandian2

M.D., Professor
Heart & Vascular Institute, Hoag Hospital, Tufts University School of Medicine, Tufts Medical Center (Boston, USA)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7102263209>

Fausto J. Pinto

<https://esc365.escardio.org/Person/345-prof-pinto-fausto-jose>

M.D., Ph.D., Professor
Academic Center of Medicine of Lisbon (Lisbon, Portugal)
<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

Valeriy P. Puzyrev

<http://onco.tnimc.ru/kontakty/personalii/tnimc/puzyrev-valeriy-pavlovich/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor
Research Institute for Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

Alexey N. Repin

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/364>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

Vyacheslav V. Ryabov

<https://www.cardio-tomsk.ru/employees/369>

M.D., Dr. Sci. (Med.)
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

Valery A. Trufakin

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor
Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine (Novosibirsk, Russia)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7004708644>

Igor Feoktistov

<https://medschool.vanderbilt.edu/pharmacology/person/igor-feoktistov-ph-d-c-sc/>

M.D, Ph.D., Professor
Vanderbilt University (Nashville, USA)
<https://orcid.org/0000-0001-5611-7732>

Leon J. Frazin

https://www.vitals.com/doctors/Dr_Leon_Frazin.html

M.D., Ph.D.
UIC College of Medicine (Chicago, USA)
<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701727743>

Michal Chudzik<https://www.pubfacts.com/author/Michal+Chudzik>

M.D., Professor

Medical University of Lodz (Lodz, Poland)

<https://orcid.org/0000-0001-8805-9688>**Evgeny L. Choyzonov**<http://onco.tnmc.ru/kontakty/personalii/tnmc/choyzonov-evgeniy-lkhamatsyrenovich/>

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>**Evgeny V. Shlyakhto**http://www.almazovcentre.ru/?page_id=125

M.D., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor

Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia)

<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>**Jan Janousek**<http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/>

M.D., Ph.D., Professor

Head of Children's Heart Centre, University Hospital Motol (Prague, Czech Republic)

<http://orcid.org/0000-0002-4932-1150>

History of publication of the journal	Regular publication of the Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine has been restarted in 1996 after 65-year gap. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine is included in the list of peer-reviewed journals recommended for publication of the results of doctoral theses for academic degrees of Candidate and Doctor of Medical Sciences
Frequency	Quarterly
DOI Prefix	10.29001
ISSN online	2713-265X
ISSN print	2713-2927
Mass media registration certificate	The Journal is registered in the Federal Service for Supervision of IT and Communications No. FS 77-78659, 30.07.2020
The cost of one issue	Free price
Content distribution terms	This content is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License
Founder Publisher Editorial office	Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation Tel./fax 7 (8-3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, http://www.cardio-tomsk.ru
Editors:	O.M. Rudnikovich, N.N. Isaeva
English Language Editor:	N.D. Anfinogenova
Logistician:	D.A. Dedkov
Manager:	T.V. Tikhonova
Original layout:	OOO "Litburo" 4, Koroleva str., Tomsk, 634055, Russian Federation
Circulation	500 copies
Printing house	Tomsk State University Publishing House 36, Lenina str., Tomsk, 634050, Russian Federation
Date of issue	December 29, 2020

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

От редакторов выпуска 12 From the editors of the issue

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

REVIEWS AND LECTURES

Стародубов В.И., Сидоров К.В., Зарубина Т.В.
Нормативно-справочная информация:
принципы построения и перспективы развития на этапе
создания единого цифрового контура в здравоохранении

14 Starodubov V.I., Sidorov K.V., Zarubina T.V.
Regulatory information: The principles and prospects of
development at the stage of creating a single digital contour
in health care

Ходашинский И.А.
Нечеткие классификаторы в диагностике сердечно-
сосудистых заболеваний. Обзор

22 Hodashinsky I.A.
Fuzzy classifiers in cardiovascular disease diagnostics:
Review

Грибова В.В., Петряева М.В., Шалфеева Е.А.
Облачный сервис поддержки принятия решений
в кардиологии на основе формализованных знаний

32 Gribova V.V., Petryaeva M.V., Shalfeeva E.A.
Cloud decision support service in cardiology based
on formalized knowledge

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL INVESTIGATIONS

**Кузнецов В.А., Гапон Л.И., Малишевский Л.М.,
Лобунцов Д.С., Дзябенко Е.А., Солдатова А.М.,
Пушкарев Г.С., Тодосийчук В.В., Ярославская Е.И.**
Использование математических моделей в кардиоло-
гии: от формул к реальной клинической практике

**39 Kuznetsov V.A., Gapon L.I., Malishevskii L.M.,
Lobuntsov D.S., Dziabenko E.A., Soldatova A.M.,
Pushkarev G.S., Todosiychuk V.V., Yaroslavskaya E.I.**
Mathematical models in cardiology: From formulas to real
clinical practice

**Киргизова М.А., Эшматов О.Р., Богданов Ю.И.,
Баталов Р.Е., Попов С.В.**
Антитромботическая терапия у пациентов
с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией
предсердий после прямой реваскуляризации миокарда

**49 Kirgizova M.A., Eshmatov O.R., Bogdanov Yu.I.,
Batalov R.E., Popov S.V.**
Antithrombotic therapy in patients with coronary heart
disease and atrial fibrillation after direct myocardial
revascularization

Берестнева О.Г., Осадчая И.А., Лызин И.А.
Использование компьютерной визуализации
в анализе кривых дыхания

57 Berestneva O.G., Osadchaya I.A., Lyzin I.A.
Computer visualization in breathing curve analysis

**Савельева И.В., Бухарова Е.А., Широкова О.В.,
Носова Н.В.**
К вопросу о прогнозировании формирования
крупного плода у женщин с ожирением

**65 Savelyeva I.V., Bukharova E.A., Shirokova O.V.,
Nosova N.V.**
Predicting the birth of a large fetus in obese women

Благосклонов Н.А., Кобринский Б.А.
Дифференциальная диагностика наследственных
болезней обмена с использованием системы
на основе экспертных знаний

71 Blagosklonov N.A., Kobrinskii B.A.
Differential diagnosis of hereditary metabolic diseases using
the expert knowledge-based system

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

**Острикова О.И., Ваизова О.Е., Алиев О.И., Буравлев Е.В.,
Чукичева И.Ю., Кучин А.В.**
Оценка фармакокинетических свойств
изоборнилфенолов *in silico*

**79 Ostrikova O.I., Vaizova O.E., Aliev O.I., Buravlev E.V.,
Chukicheva I.Yu., Kutchin A.V.**
Evaluation of pharmacokinetic properties of
isobornylphenols *in silico*

**Авдоченко Б.И., Репенко В.Д., Убайчин А.В., Фатеев А.В.,
Хатьков Н.Д., Issakov V.**
Исследование возможности измерений диэлектриче-
ской проницаемости органов и тканей человека средста-
ми радиолокационного зондирования и математического
моделирования

**87 Avdochenko B.I., Repenko V.D., Ubaychin A.V., Fateev A.V.,
Khatkov N.D., Issakov V.**
On the capability of measuring the dielectric constant
of human organs and tissues by radar sensing and
mathematical modeling

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

**Деев И.А., Кобякова О.С., Шибалков Л.М.,
Протасова И.П., Бойков В.А., Барановская С.В.,
Суворова Т.А., Бабешина М.А.**

Оптимизация маршрутизации потоков пациентов как основа повышения организационной эффективности оказания амбулаторно-поликлинической помощи (опыт Томской области)

**Пушкарев Г.С., Кузнецов В.А., Гуськова О.А.,
Малишевский Л.М.**

Применение информационной медицинской системы с целью быстрого скрининга сердечно-сосудистого риска у пациентов после коронарного стентирования

**Цыганкова Д.П., Федорова Н.В., Кривошапова К.Е.,
Максимов С.А., Индукаева Е.В., Шаповалова Э.Б.,
Артамонова Г.В., Барбараш О.Л.**

Социально-экономические факторы риска артериальной гипертензии у пожилых лиц

ЦИФРОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПОДДЕРЖКИ РЕШЕНИЙ В МЕДИЦИНЕ

Ярославская Е.И., Дьячков С.М., Горбатенко Е.А.

Применение аппарата искусственных нейронных сетей в прогнозировании фибрилляции предсердий у мужчин с ишемической болезнью сердца

**Шахгельдян К.И., Рублев В.Ю., Гельцер Б.И.,
Щеглов Б.О., Ширококов В.Г., Духтаева М.К.,
Чернышева К.В.**

Оценка предиктивного потенциала дооперационных факторов риска фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования

Гончарова А.Б., Бусько Е.А.

Программная реализация системы принятия диагностических решений на основе мультипараметрических ультразвуковых показателей образований молочной железы

Сазонова Н.Г., Макаренко Т.А., Наркевич А.Н.

Прогнозирование различных форм эндометриоза с применением искусственных нейронных сетей

**Карась С.И., Колганов С.О., Кочетков С.Б., Гракова Е.В.,
Балахонова М.В., Дацюк В.В., Ноздрин Г.К.,
Сергеев М.В., Касинская Е.С., Кара-Сал Э.Э.,
Аржаник М.Б., Габелко Е.А., Титова А.Р.**

Разработка компьютерного методического обеспечения повышения квалификации врачей с удаленным доступом

SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING

**95 Deev I.A., Kobyakova O.S., Shibalkov I.P., Protasova L.M.,
Boykov V.A., Baranovskaya S.V., Suvorova T.A.,
Babeshina M.A.**

Optimization of patient flow routing as a basis for improving organizational efficiency of outpatient care (experience of the Tomsk region)

**103 Pushkarev G.S., Kuznetsov V.A., Guskova O.A.,
Malishevsky L.M.**

Medical information system for the rapid screening of cardiovascular risk in patients after coronary stenting

**111 Tsygankova D.P., Fedorova N.V., Krivoshepova K.E.,
Maksimov S.A., Indukaeva E.V., Shapovalova E.B.,
Artamonova G.V., Barbarash O.L.**

Socio-economic risk factors of hypertension in the elderly

DIGITAL TECHNOLOGIES FOR DECISION SUPPORT IN MEDICINE

119 Yaroslavskaya E.I., Dyachkov S.M., Gorbatenko E.A.

Artificial neural networks in prediction of atrial fibrillation in men with coronary artery disease

**128 Shakhgelydyan K.I., Rublev V.Y., Geltser B.I., Shcheglov B.O.,
Shirobokov V.G., Dukhtaeva M.K., Chernysheva K.V.**

Predictive potential assessment of preoperative risk factors for atrial fibrillation in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting

137 Goncharova A.B., Busko E.A.

Software implementation for diagnostic decision-making based on multiparametric ultrasonography parameters of breast masses

143 Sazonova N.G., Makarenko T.A., Narkevich A.N.

Predicting various forms of endometriosis using artificial neural networks

**150 Karas S.I., Kolganov S.O., Kochetkov S.B., Grakova E.V.,
Balakhonova M.V., Datsyuk V.V., Nozdrin G.K.,
Sergeev M.V., Kasinskaya E.S., Kara-Sal E.E., Arzhanik M.B.,
Gabelko E.A., Titova A.R.**

Development of computer-based methodology for remote advanced training of medical doctors

Глубокоуважаемые коллеги!

Наверное, вы еще не совсем привыкли к новому названию нашего журнала, а тема данного выпуска тем более непривычна читателям. На страницах «Сибирского журнала клинической и экспериментальной медицины» дебютируют цифровые технологии в медицине и здравоохранении.

Наш век уникален по темпам технологического развития, и в первую очередь это касается информационных технологий (ИТ). Резкое изменение бизнес-процессов в связи с таким технологическим прорывом наблюдается во многих предметных областях; цифровые технологии все глубже проникают не только в медицинскую науку, но и в практику здравоохранения. Данный выпуск журнала запланирован в 2019 г. и посвящен широкому спектру вопросов, касающихся разработки и применения цифровых технологий. В научной литературе, глобальной сети, социальных сетях объем сведений, относящихся к ИТ, огромен. Мы понимаем, что в этом море информации наш журнал может затеряться. Надежду на востребованность статей тематического выпуска журнала широкого медицинского профиля поддерживает именно этот нестандартный подход к его формированию, который частично компенсирует незначительное количество профильных ИТ-журналов в медицине и здравоохранении.

От использования отдельных программных приложений в медицинских целях мы пришли к цифровому здравоохранению, медицинским сервисам и платформам. Централизованные регистры пациентов, системы телемедицинских консультаций, электронные регистратуры, базы нормативно-справочных документов создаются на федеральном и территориальных уровнях, часто с использованием международных стандартов хранения, передачи и обработки цифровой медицинской информации. Продолжается переход медицинских информационных систем на «облачную модель» работы; в сегменте непосредственного оказания медицинских услуг серьезной задачей последних лет было внедрение в практику работы врача электронной медицинской карты. Параллельно решаются задачи перехода на электронный листок нетрудоспособности, электронный рецепт, цифровые результаты лабораторных анализов, интеграции с модулями поддержки принятия врачебных решений.

Особенно хотим подчеркнуть важность применения информационных технологий в образовательном процессе медицинских вузов и учреждений дополнительного профессионального медицинского образования. И дело тут не только в пандемии COVID-19, кратковременной увеличившей потребность в методическом обеспечении online обучения. Мы учим врачей, которые через несколько лет будут лечить всех граждан. Педагоги медицинских вузов и факультетов находятся на переднем крае борьбы за будущее России, которое прямо зависит не только от знаний и навыков их выпускников, но и от их информационных компетенций.

Медицинская кибернетика – относительно широко распространенная специальность, интегрирующая медико-биологические компетенции и глубокую информационную подготовку. Эта специальность аккредитована в 11 вузах, в том числе четырех медицинских. Однако в Российской Федерации выпускается не более 200 медицинских кибернетиков ежегодно, которые обладают

хорошими ИТ-навыками. Перед ними стоят задачи аналитической работы, постановки, создания и развития программно-аппаратного обеспечения для здравоохранения.

Но для цифрового здравоохранения необходимо углубление информационной подготовки всех врачей в области клинической медицины. В перечне общепрофессиональных компетенций выпускника специальности «лечебное дело» присутствует способность решать задачи профессиональной деятельности, используя информационно-коммуникационные технологии. Речь не о том, что врачи должны учиться с использованием цифровых, симуляционных, дистанционных технологий; врачи должны учиться их использовать в своей практической работе.

В тематический выпуск журнала вошли статьи, написанные авторами из разных городов нашей родины: от Санкт-Петербурга до Владивостока через Москву, Тюмень, Омск, Новосибирск, Томск, Красноярск. Спектр организаций, в которых работают авторы статей, тоже весьма широк: вузы, научно-исследовательские институты и центры. Консорциум вузов Томска достойно представлен тремя университетами.

Раздел «Обзоры и лекции» открывает статья академика-секретаря медицинского отделения наук РАН В.И. Стародубова. Важность грамотного использования нормативно-справочной информации для создания единого цифрового контура на всех уровнях организации здравоохранения невозможно переоценить. Владимир Иванович с соавторами после анализа динамики событий в этой важнейшей для цифрового здравоохранения области формулируют приоритетные направления технологического развития Федерального реестра нормативно-справочной информации.

Обзорная статья профессора Томского государственного университета систем управления и радиоэлектроники И.А. Ходашинского посвящена применению теории нечетких множеств для решения практических задач диагностики и прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний. Для аудитории журнала большое значение имеет не только информация о нечетких классификаторах, но и примеры их применения в области кардиологии. В следующей статье этого раздела коллеги из института автоматизации и процессов управления (Владивосток) приводят сведения о принципах создания интеллектуальных систем в медицине наряду с описанием собственного опыта использования онтологий для организации облачного сервиса поддержки принятия диагностических решений.

Раздел «Клинические исследования» в этом выпуске не совсем традиционен. В статье коллег из Тюменского кардиологического научного центра представлена разработка мобильных приложений для поддержки принятия решений в практической кардиологии. Результаты визуализации параметров респираторной системы приведены в статье томских ученых, а важность сравнения эффективности антитромботической терапии еще в одной публикации ясна даже без цифровизации этой клинической области. В этот раздел также вошли работы по диагностике наследственных болезней обмена и прогнозированию рождения крупного плода у женщин с ожирением.

Экспериментальные исследования в тематическом выпуске представлены статьей по оценке характеристик химических соединений методами биоинформатики. Во второй работе этого раздела международный коллектив авторов изложил непривычный для читательской аудитории подход к оценке состояния органов и тканей человека средствами радиолокационного зондирования.

Организации здравоохранения посвящена статья действующего вице-губернатора Томской области И.А. Деева с соавторами. Решение задачи маршрутизации потоков пациентов для повышения эффективности оказания медицинской помощи населению продемонстрировано в этой публикации на региональном уровне. Прямое отношение к общественному здоровью имеют и разработка внешнего модуля медицинской информационной системы «1С: Медицина», и анализ популяционных факторов риска артериальной гипертензии в других статьях раздела.

Осознавая важность врачебных решений в лечебно-диагностическом процессе, в тематическом выпуске мы не могли не выделить рубрику, посвященную этому вопросу. Ее открывают две статьи. Исследователи из разных городов, которых разделяют 5000 км, успешно применили два разных методических подхода (нейронные сети и методы многопараметрической статистики) на разных группах больных для прогнозирования фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца. В статьях раздела приведены также результаты применения Байесовского подхода для диа-

гностики заболеваний молочных желез; нейронные сети использованы для прогнозирования различных форм эндометриоза.

Роль цифровых технологий в непрерывном медицинском образовании иллюстрирует разработка компьютерного методического обеспечения повышения квалификации врачей, в которой приняла участие группа сотрудников НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Виртуальные компьютерные симуляции как мультимедийные модели лечебно-диагностического процесса дают возможность стандартизованного и безопасного для реальных пациентов формирования и оценивания навыков принятия врачебных решений. Эта статья, с нашей точки зрения, представляет интерес не только для русскоговорящей аудитории, поэтому переведена на английский язык.

Тематический выпуск получился разнообразным по тематике и форме представления статей, очень насыщенным и интересным по содержанию. От имени редакционной коллегии журнала выражаем огромную благодарность авторам статей данного выпуска за высокое качество подготовленных публикаций. Уверены, что представленная информация не оставит равнодушными научных сотрудников, практикующих врачей различных специальностей, поможет сконцентрировать их внимание на актуальных вопросах использования современных цифровых технологий в медицинских научных исследованиях, процессах диагностики и лечения пациентов, непрерывном медицинском и фармацевтическом образовании.



Татьяна Васильевна Зарубина,

д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой медицинской кибернетики и информатики Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; Главный внештатный специалист по информационным системам в здравоохранении, Москва.



Сергей Иосифович Карась,

д-р мед. наук, заведующий отделом координации научной и образовательной деятельности НИИ кардиологии Томского НИМЦ; профессор кафедры медицинской и биологической кибернетики Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск.



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-14-21>
УДК 614.2:004

Нормативно-справочная информация: принципы построения и перспективы развития на этапе создания единого цифрового контура в здравоохранении

В.И. Стародубов¹, К.В. Сидоров¹, Т.В. Зарубина²

¹Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, 127254, Российская Федерация, Москва, ул. Добролюбова, 11

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

Аннотация

Цель статьи: консолидация принципов и правил построения пространства нормативно-справочной информации (НСИ) на основе анализа предыдущих этапов реализации для формирования приоритетов развития и создания единого цифрового контура в здравоохранении.

Источники информации: данные регламентной службы Федерального реестра нормативно-справочной информации, нормативно-правовые акты Минздрава России в сфере информатизации, методические и концептуальные документы федерального проекта «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ)».

Результаты. Анализ этапов создания единой системы НСИ в сфере здравоохранения за последнее десятилетие с учетом преемственности целей и задач, последовательно представленных в концептуальных и стратегических документах, определивших процесс создания ЕГИСЗ, а также опыта их решения позволил сформулировать основные принципы построения: централизованное управление, структурное единство, функциональное единство, информационное единство, приоритизация задач. Консолидация принципов и правил создает основу научно-методического подхода для дальнейшего развития единой системы НСИ на этапе создания единого цифрового контура в здравоохранении и формирования приоритетов развития.

Выводы. На этапе создания единого цифрового контура в здравоохранении, к которому подошли многие страны, в том числе Россия, значимость единого «языка общения» возрастает многократно и, как показали события, связанные с пандемией COVID-19, готовность информационных систем напрямую определяет готовность общества противостоять вызовам и обеспечивать защиту населения.

Ключевые слова:	нормативно-справочная информация, единая государственная информационная система в сфере здравоохранения, портал НСИ.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Стародубов В.И., Сидоров К.В., Зарубина Т.В. Нормативно-справочная информация: принципы построения и перспективы развития на этапе создания единого цифрового контура в здравоохранении. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(4):14–21. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-14-21 .

Regulatory information: The principles and prospects of development at the stage of creating a single digital contour in health care

Vladimir I. Starodubov¹, Kirill V. Sidorov¹, Tatiana V. Zarubina²

¹ Federal Research Institute for Health Organization and Informatics,
11, Dobrolyubova str., Moscow, 127254, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University,
1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

Abstract

Aim. The aim of the study was to consolidate the principles and rules for building a regulatory and reference space based on the analysis of previous phases of implementation to prioritize the development and to create a single digital contour in health care.

Information sources. Data were obtained from the Regulatory Service at the Federal Registry of Regulatory and Reference Information (RRI), regulations of the Russian Ministry of Health in the field of information technology development, and the methodical and conceptual documents of the federal project "Creation of the integrated digital contour in healthcare based on the uniform state health information system".

Results. The stages of creating a single system of regulatory and reference information in the health sector over the past decade were analyzed taking into account the continuity of goals and objectives consistently presented in the conceptual and strategic documents that define the process of creating unique state health information system, as well as the experience of their solution. The analysis allowed to formulate the basic principles of development, namely: central management, structural unity, functional unity, information unity, and prioritization of tasks. Consolidation of principles and rules provided the basis for a scientific and methodical approach to further development of a single RRI system at the stage of creating a single digital contour in health care and shaping priorities of the development.

Conclusion. At the stage of creating a single digital contour in health care, which has been approached by many countries, including Russia, the importance of a ubiquitous language of communication increases dramatically and, as the events associated with the COVID-19 pandemic have shown, the readiness of information systems directly determines the readiness of society to meet challenges and to protect the population.

Keywords:	regulatory information, unique state health information system, Regulatory information portal.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Starodubov V.I., Sidorov K.V., Zarubina T.V. Regulatory information: The principles and prospects of development at the stage of creating a single digital contour in health care. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(4):14–21. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-14-21 .

Введение

Важнейшим принципом и «одним из главных условий интероперабельности медицинских информационных систем ... при создании электронного здравоохранения является ... ведение унифицированных справочников» [1]. Тезис, сформулированный в период разработки Концепции «Единой государственной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ)»: (утв. Приказом Минздравсоцразвития России от 28.04.2011 № 364, ред. от 12.04.2012) [2], не только не утратил своей актуальности, но и был многократно подтвержден практическим опытом развития и продемонстрировал свою универсальность и применимость на этапе реализации федерального проекта «Создание единого цифрового контура в здравоохранении

на основе ЕГИСЗ (ЕЦК ЕГИСЗ)» национального проекта «Здравоохранение».

Сегодня, по прошествии десяти лет, оценка пройденных этапов, обобщение накопленного опыта, консолидация выработанных принципов и подходов позволяет сформулировать приоритеты развития нормативно-справочной информации (НСИ) и создать основу для планирования как на ближайшие годы, так и в среднесрочной перспективе.

В развитии НСИ системы здравоохранения Российской Федерации можно выделить ключевые события, которые по своему характеру относятся как к области нормативно-юридических, так и административно-практических решений, каждое из которых (рис. 1) стало важным и содержательным этапом, повлиявшим на формирование единого нормативно-справочного пространства.

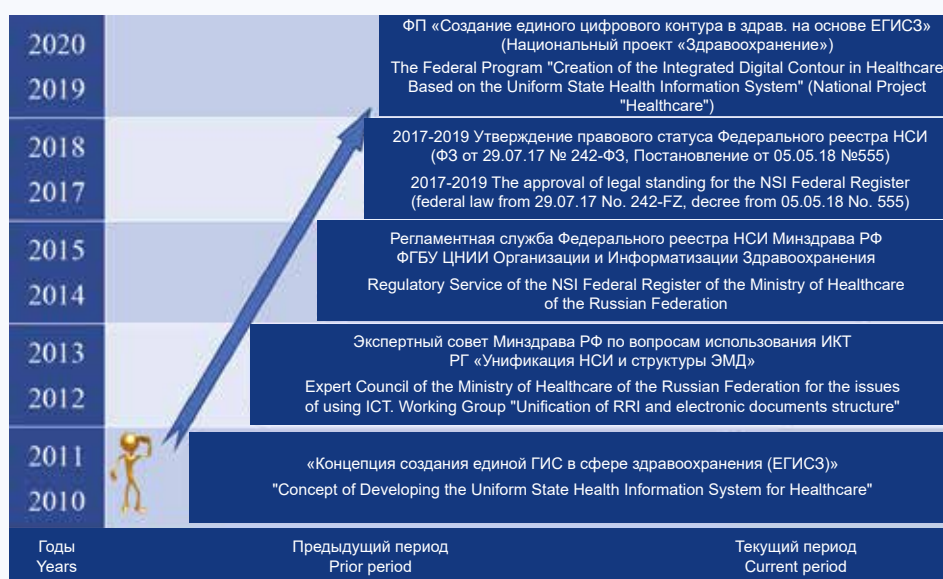


Рис. 1. Этапы развития системы НСИ в сфере здравоохранения
Fig. 1. Stages of developing the regulatory and reference information (RRI) system in health care

Цель настоящей статьи: изложение принципов и правил построения пространства НСИ на основе анализа предыдущих этапов реализации для решения перспективных задач создания единого цифрового контура в здравоохранении и формирования приоритетов развития.

Развитие системы нормативно-справочной информации (2010–2020 гг.)

2010–2011 гг. Разработка «Концепции создания единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ)»

Ключевым принципом, к которому неоднократно обращались архитекторы, методологи и законодатели, связанные с реализацией Концепции ЕГИСЗ, является глобальный принцип единства, который по мере развития детализировался, уточнялся и дорабатывался, оставаясь при этом неизменным в своей сути.

Сформулированный в первых строках методических материалов системного проекта ЕГИСЗ подход к пониманию ландшафта ЕГИСЗ как к «набору разнородных систем, объединенных для решения общих задач»¹, приводит к неизбежному выводу о том, что «обеспечение функциональной и технологической совместимости разнородных компонентов – ключевое требование к созданию общей системы ЕГИСЗ»².

Еще одним важным решением, определившим дальнейшую судьбу проекта ЕГИСЗ, стало сформулированное на первоначальном этапе ключевое целеполагание «обеспечение эффективной информационной поддержки:

- процесса управления системой медицинской помощи,
- процесса оказания медицинской помощи» [3].

Говоря о начальном этапе развитии системы НСИ, нельзя не сказать о первоочередных задачах «разрабо-

тать единые правила ведения нормативно-справочной информации, ее жизненного цикла и использования ...»³ и понимании роли единого пространства в достижении поставленных целей: «унифицированное применение ... словарей является необходимым условием обеспечения семантической интероперабельности федеральных и региональных компонентов ЕГИСЗ и создания единого информационного пространства в сфере здравоохранения Российской Федерации»⁴.

Позднее в рамках работ 2016 г. по анализу результатов первого этапа создания ЕГИСЗ с учетом развития методологии и технологии построения пространства федеральных сервисов были уточнены и детализированы цели создания системы НСИ: «обеспечение всех компонентов ЕГИСЗ актуальной, структурированной и достоверной нормативно-справочной информацией, организованной в форме объектов НСИ ..., поддерживаемой специализированной службой ведения НСИ на постоянной основе»⁵, которые в дальнейшем легли в основу нормативно-правовых актов, принятых в рамках развития федерального законодательства в сфере здравоохранения.

2012–2013 (2014) гг. Экспертный совет Минздрава РФ по вопросам использования информационно-коммуникационных технологий в сфере здравоохранения.

В конце декабря 2012 г. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1638 был учрежден совещательный орган, «созданный в целях реализации единой методической и технической политики при создании и развитии ЕГИСЗ» [4], в рамках которого было организовано функционирование рабочей группы «Унификация нормативно-справочной информации и структуры ЭМД». Организованная при поддержке Российского

¹ ЕГИСЗ. Книга 1 «Основные системотехнические решения по построению ЕГИСЗ». Аннотация.

² ЕГИСЗ. Книга 1 «Основные системотехнические решения по построению ЕГИСЗ». Аннотация.

³ ЕГИСЗ. Книга 1 «Обоснование направления развития существующего ландшафта компонент». Раздел 3.

⁴ ЕГИСЗ. Книга 2 «Решения по развитию прикладных ИС, входящих в ЕГИСЗ». Раздел 7 «Основные системотехнические решения по развитию реестра НСИ».

⁵ ЕГИСЗ. Том 6 «Анализ результатов первого этапа создания ЕГИСЗ в 2011–2015 годах». Пояснительная записка.

государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова (ныне – РНИМУ им. Н.И. Пирогова) и включившая в свой состав представителей профессионального экспертного сообщества, рабочая группа стала первым практическим шагом к созданию постоянно действующего специализированного подразделения для решения задач Федерального реестра НСИ.

Важнейшей задачей, которая была поставлена и решена в приоритетном порядке, стала разработка архитектуры «Регламента ведения НСИ Минздрава России» и принципов его функционирования¹, которые были сформулированы следующим образом:

- Единство операционных процедур.
- Достоверность и документальная обоснованность используемой информации.
- Открытость и регламентированная ... доступность объектов системы.

В качестве практической реализации принципов, изложенных в архитектуре «Регламента ведения Минздрава России», была проведена работа по изучению международного опыта и подготовке Методических рекомендаций по формированию унифицированной структуры справочников на базе «Справочника хирургических процедур», утвержденных решением Экспертного совета². Организационный, научно-практический и методический опыт, накопленный в рамках функционирования Экспертного совета, стал первичной основой для деятельности Регламентной службы Федерального реестра НСИ, созданной в 2014 г.

2014–2015 гг. Создание Регламентной службы Федерального реестра НСИ Минздрава РФ ФГБУ ЦНИИОИЗ (Регламентная служба).

Ответом на развитие ЕГИСЗ и формирование устойчивого запроса на обеспечение отрасли полноценным и актуальным пространством НСИ стало создание по инициативе Министерства здравоохранения Российской Федерации в структуре ФГБУ ЦНИИОИЗ специализированного подразделения, обеспечивающего «практическую реализацию ведения НСИ Минздрава России в рамках выполнения основных направлений Концепции создания ЕГИСЗ».

Глобальные задачи, поставленные перед Регламентной службой, определили широкий перечень выполняемых функций, в том числе:

Разработка пространства НСИ, включая:

- разработку, модернизацию и унификацию объектов НСИ, формирование унифицированной структуры справочников и их последующее наполнение на основе единых методических и методологических подходов и требований;
- мониторинг (анализ) на постоянной основе действующей системы НСИ в сфере здравоохранения.

Сопровождение и поддержка пространства НСИ Минздрава России, включая:

- обеспечение унифицированного порядка ведения объектов НСИ на базе единых (стандартизованных) требований;
- выполнение общих регламентных требований к объектам НСИ на основе единых методических и методологических подходов и требований;
- обеспечение единого порядка идентификации объектов НСИ.

К концу 2015 г. количество объектов НСИ в сфере здравоохранения превысило 500 (из которых более 400 имели

медицинскую направленность), при этом было выявлено большое количество «хронических проблем», связанных с ведением и наполнением справочников, в том числе:

– Необеспеченность информацией о нормативно-правовом регулировании объектов НСИ (несоответствие приводимых НПА и/или отсутствие ссылок).

– Необеспеченность информацией о структуре объектов НСИ (описание полей), а также отсутствие информации об организации, ответственной за разработку и обновление.

– Низкое качество содержащейся информации (в том числе, дублирование объектов, частичное покрытие предметной области, наличие однотипных и «пустых» справочников).

– Наличие справочников, содержащих информацию, относящуюся к разным предметным областям (разные категории понятий).

– Нарушения принципов и правил классификации (некорректное отнесение к группам, наличие неклассифицированных объектов).

С учетом этого было принято решение о проведении паспортизации системы НСИ на основе разработанных требований к «Унифицированной структуре (метаструктуре) справочников системы НСИ МЗ РФ», которая определила единую типовую структуру данных (паспорта) объектов НСИ для целей размещения на информационных ресурсах Минздрава России, а также единые типовые регламентные процедуры, связанные с ведением, хранением, мониторингом и актуализацией, включая версионный учет изменений объектов.

Требования к типовой структуре данных (паспорта) объектов НСИ и описание типовых регламентных процедур были включены в материалы Системного проекта ЕГИСЗ (Том 6 «Анализ результатов первого этапа создания ЕГИСЗ в 2011–2015 годах»). На их основе были сформулированы и реализованы функциональные возможности Портала НСИ Минздрава России, функционирующего с 2017 г. Портал НСИ – современный программный комплекс, к которому на стадии разработки и проектирования были заявлены требования по поддержанию возможности представления иерархической структуры справочника, отслеживанию версионности изменений при актуализации и модернизации, возможности осуществления ролевого управления разработкой справочника, по предоставлению пользователям удобных инструментов поиска и подписки на справочники, получению необходимой аналитической информации для централизованного администрирования.

2017–2018 гг. Утверждение правового статуса Федерального реестра НСИ (ФЗ от 29.07.17 № 242-ФЗ, Постановление от 05.05.18 № 555).

Применительно к периоду 2017–2018 гг., с точки зрения информатизации здравоохранения, неоднократно констатировался тот факт, что в сфере нормативно-правового регулирования и методического обеспечения он является наиболее значительным и продуктивным за последнее десятилетие. Данное утверждение полностью подтверждается в части законодательных норм, относящихся к сфере регулирования единого пространства НСИ.

Ключевой новацией правовой архитектуры ЕГИСЗ, введенной Федеральным законом от 29.07.2017

¹ Заседание рабочей группы Экспертного совета от 03.07.2013 (Протокол № 2/07-13-НСИиСЭМД).

² Заседание Экспертного совета от 19.09.2014 (Протокол № 18-0/19).

№ 242-ФЗ, стала статья 91.1. Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (ред. от 03.08.2018). Пунктом 3 (10) указанной статьи закреплён статус «нормативно-справочной информации в сфере здравоохранения, перечень, порядок ведения и использования которой определяются уполномоченным федеральным органом исполнительной власти» в качестве структурного элемента Единой системы федерального уровня, которая «создается, развивается и эксплуатируется» для обеспечения информационного взаимодействия в сфере здравоохранения (пункт 1) [5].

Данный тезис расширен и дополнен в рамках Постановления Правительства Российской Федерации от 05.05.18 № 555 «О единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения», определяющего Федеральный реестр НСИ «... в качестве подсистемы Единой системы, предназначенной для автоматизированного формирования, актуализации и использования участниками информационного взаимодействия» (статья 23), обеспечивающей «доступ ... непосредственно к объектам нормативно-справочной информации» (статья 24) [6].

Указанные акты обеспечили основу для разработки целого ряда документов:

– *нормативного характера, таких как:*

• Приказ Минздрава России от 24.12.2018 № 911н «Об утверждении Требований к ГИСЗ субъектов Российской Федерации, МИС медицинских организаций», определивший «ведение НСИ в качестве функционального элемента информационных систем» [7].

• Порядок «Ведения и использования классификаторов, справочников и иной нормативно-справочной информации в сфере здравоохранения», определивший основные цели ведения и использования НСИ: «(а) обеспечение ... стандартизированной и унифицированной нормативно-справочной информацией»; «(б) обеспечение функционирования, совместимости и ... интероперабельности информационных систем», «(в) обеспечение единообразного толкования и достоверности информации» [8].

– *методического характера, таких как:*

• Методические рекомендации по проведению оценки уровня информатизации медицинских организаций и информатизации системы здравоохранения субъекта Российской Федерации, а также оценки соответствия используемых медицинских информационных систем в медицинских организациях утвержденным требованиям Минздрава России (утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации 28.11.2019 г.) [9].

• Паспорт Федерального проекта «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе ЕГИСЗ», национального проекта «Здравоохранение» [10].

2019–2020 гг. Начало реализации Федерального проекта «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе ЕГИС» (ФП ЕЦК) (Национальный проект «Здравоохранение»).

К началу реализации ФП ЕЦК в сфере обеспечения отрасли здравоохранения единой НСИ были созданы важные предпосылки, позволившие установить в качестве условий реализации федерального проекта поэтапный переход к использованию «единой НСИ ... для создания цифрового контура в здравоохранении Российской Федерации» (Приложение 1, пункты 1.2–1.3 Плана мероприятий по реализации ФП) [10], в том числе:

– Наличие специализированной Регламентной службы Федерального реестра НСИ Минздрава России, обеспечивающей выполнение полного перечня задач в отношении Федерального реестра НСИ.

– Наличие полноценного официального ресурса Минздрава России в сфере нормативно-справочной информации <https://nsi.rosminzdrav.ru> (Портал нормативно-справочной информации), обеспечивающего выполнение задач ведения, обновления и предоставления объектов НСИ пользователям.

– Наличие системы идентификации объектов НСИ, построенной в соответствии с едиными правилами присвоения объектных идентификаторов (OID), назначаемых в рамках российского национального сегмента международного дерева идентификаторов объектов [11].

Задачи дальнейшего развития системы НСИ в части разработки, модернизации и гармонизации объектов обусловлены как общепрофессиональными потребностями, так и реализуемыми федеральными проектами «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе ЕГИС», «Развитие сети НМИЦ и внедрение инновационных медицинских технологий» в части обеспечения функциональных возможностей информационных систем (ГИС в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации, вертикально-интегрированных МИС (ВИМИС) по отдельным клиническим профилям и предполагают формулирование единых принципов, применяемых для их решения.

Принципы разработки единой системы НСИ в сфере здравоохранения

С учетом преобладания целей и задач, последовательно представленных в концептуальных и стратегических документах, определивших процесс создания ЕГИСЗ, а также на основе опыта их решения можно выделить 5 основных принципов разработки:

1. Централизованное управление, основой которого является:

• *Единое нормативно-правовое регулирование* как на уровне федерального законодательства, так и Министерства здравоохранения Российской Федерации, в том числе в части: обязательности применения при ведении ГИС в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации и МИС МО государственной и муниципальной систем здравоохранения, а также при ведении иных информационных систем, указанных в 323-ФЗ от 21.11.2011 г. (для которых введена обязательность применения), а также утверждения документов, принимаемых в порядке реализации требований федерального законодательства, национальных, федеральных и ведомственных целевых проектов.

• *Централизованное ведение* (разработка, актуализация и регламентное сопровождение объектов НСИ) Федерального реестра организацией, уполномоченной Министерством здравоохранения Российской Федерации, а в случае выполнения работ третьими лицами управление проектированием, верификация размещаемых объектов и мониторинг регламентного сопровождения.

• *Единая технологическая поддержка* функционирования и модернизации Портала НСИ Минздрава России (<https://nsi.rosminzdrav.ru>) организацией, наделенной соответствующими полномочиями Министерством здравоохранения Российской Федерации.

2. Структурное единство, основой которого является:

• *Единство композиционной архитектуры* Федерального реестра НСИ, определяющей закрытый перечень

групп объектов, в зависимости от их статуса и обязательности применения (использования) при ведении ГИС в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации и МИС МО государственной и муниципальной систем здравоохранения, а также рекомендуемых к использованию при ведении иных информационных систем, указанных в 323-ФЗ от 21.11.2011 г.

- **Единство структурных элементов** Федерального реестра НСИ вне зависимости от типа (классификатор, кодификатор, номенклатура и т. д.), группы (основные, вспомогательные, архивные), организации, обеспечивающей проектирование, разработку и модернизацию объекта НСИ, включая: единство описания (единая структура описания – Паспорт объекта НСИ); единство идентификации (уникальный идентификатор (OID), назначаемый в рамках российского национального сегмента международного дерева идентификаторов объектов).

- **Единство иерархической архитектуры** Федерального реестра НСИ, допускающей использование объектов региональных систем НСИ, если оно не противоречит использованию объектов Федерального реестра НСИ.

3. Функциональное единство, основой которого является:

- **Единство юридической значимости** объектов – с момента опубликования на Портале НСИ.

- **Единство доступа**, определяющее унифицированные и общеустановленные условия ознакомления, получения и использования НСИ вне зависимости от характера и статуса пользователей, включая: безвозмездность (использование НСИ на безвозмездной основе); открытость (предоставление единой точки доступа – на официальном ресурсе Портал НСИ Минздрава России (<https://nsi.rosminzdrav.ru>)); гарантированность доступа (просмотр содержания объекта НСИ без совершения дополнительных действий, использование при условии прохождения процедуры авторизации (аутентификации и идентификации)).

4. Информационное единство, основой которого является:

- **Преемственность** НСИ путем сохранения и накопления версионности объектов НСИ в рамках Портала НСИ Минздрава России.

- **Единство «жизненного цикла»** на основе обязательности и универсальности процедур пересмотра, актуализации и внесения изменений в состав и структуру объектов НСИ с отражением соответствующей информации в Паспортах объектов.

- **Сохранность** НСИ за счет использования процедур перевода (без удаления) объектов НСИ в соответствующую группу (обязательные, вспомогательные, архивные) при изменении актуальности информации, нормативно-правового регулирования, изменения функциональных и технологических задач.

- **Однократность** размещения (однократный ввод и многократное использование информации) за счет размещения объектов НСИ путем публикации на Портале НСИ с возможностью технологического отображения (без повторного размещения) необходимых объектов на других нормативно-справочных ресурсах (включая Единую систему Нормативно-справочной информации ЕСНСИ).

- **Корректность** нормативно-правового регулирования за счет использования актуальных нормативно-правовых и правовых актов для формирования, актуализа-

ции и модернизации объектов НСИ, соответствующих целям, задачам и предмету их регулирования.

5. Приоритизация задач, основой которой является:

- **Определение приоритетных направлений** разработки с учетом задач: разработки единых международных решений, обеспечиваемых ВОЗ (в том числе для обеспечения национального сегмента МКБ-11), ФП ЕЦК (для обеспечения функциональных возможностей централизованных систем ГИСЗ субъектов РФ), разработки стандартизованных электронных медицинских документов – СЭМД), ФП «Развитие сети НМИЦ и внедрение инновационных медицинских технологий» (для обеспечения функциональных возможностей ВИМИС по отдельным профилям и нозологиям), текущих отраслевых и смежных задач на современном этапе.

- **Определение приоритетных направлений** технологического развития Федерального реестра НСИ с учетом задач:

- отображения на Портале НСИ справочников, представляемых смежными организациями и ведомствами (включая подведомственные учреждения), отображение справочников Минздрава России на единых государственных ресурсах (включая Единую систему НСИ);

- взаимодействия с федеральными сервисами (включая суперсервис «Мое здоровье», реестр электронных медицинских документов (РЭМД), федеральную электронную регистратуру (ФЭР) и т. д.), федеральными регистрами и ресурсами (ФР медицинских организаций (ФРМО), ФР льготного лекарственного обеспечения (ФР-ЛЛО) ЕСКЛП (единый справочник – классификатор лекарственных препаратов)), ГИСЗ субъектов РФ, ВИМИС по отдельным профилям и нозологиям, МИС МО, а также с учетом требований концепции технической, информационной, программной и сервисной архитектуры ЕЦК на период до 2024 г. с учетом необходимости использования базовых и перспективных платформ и сервисов Электронного Правительства (ЕПГУ, СМЭВ, ЕСИА), включая Национальную систему управления данными.

Из пяти описанных глобальных принципов первые четыре носят фундаментальный характер и обеспечивают преемственность построения единого структурно-организованного пространства НСИ с возможностью развития, накопления и сохранения информации, обеспечивающей задачи информатизации всех уровней здравоохранения.

Нормативно-справочная информация на этапе создания единого цифрового контура в здравоохранении

К началу реализации ФП ЕЦК количество объектов НСИ увеличилось более чем вдвое по сравнению с 2015 г. и составило порядка 1100 единиц. На конец 2020 г. около 25% справочников утратили свою актуальность и были отнесены к группе «архивных», в отношении которых не ведутся процедуры обновления и поддержания в актуализированном состоянии, а 75% массива объектов НСИ (порядка 900) сформировали рабочее пространство, состоящее из группы «основных» (имеющих общеотраслевой) и «вспомогательных» (имеющих локальный или специализированный характер).

Последовательное применение принципов построения нормативно-справочного пространства обозначило основные тренды развития вне зависимости от текущих задач, ориентированных на решение клинических и/или организационных потребностей. В наиболее общем виде,

применительно к пространству НСИ в целом, можно говорить о трех доминирующих тенденциях, в том числе:

– развитие системообразующих объектов НСИ, насчитывающих десятки тысяч записей и покрывающих глобальные отраслевые задачи, к которым относятся такие объекты Портала НСИ, как: Федеральный справочник лабораторных исследований (ФСЛИ), Федеральный справочник инструментальных диагностических исследований (ФСДИ), Международная статистическая классификация болезней и состояний, связанных со здоровьем 10-го пересмотра (МКБ-10). К данной категории объектов необходимо отнести объекты медико-экономической направленности, представленные за пределами Портала НСИ, такие как ЕСКЛП (единый справочник – классификатор лекарственных препаратов) и Номенклатура медицинских услуг (НМУ);

– развитие данной группы включает в себя не только усложнение структуры самих объектов и увеличение количества записей, но и формирование пулов связанных справочников, обеспечивающих решение сопутствующих задач, в том числе через реализацию «представлений» (использование части содержащейся информации, структурированной и дополненной для конкретных целей).

Гармонизация нормативно-справочной информации, в том числе:

– путем построения связей (маппирования) между записями различных объектов для исключения ошибок, связанных с неоднократным вводом, и повышения оперативности отображения изменений на массиве связанных объектов;

– путем интеграции группы однотипных объектов, содержащих сходную (дублированную) информацию в единый объект, включая случаи расхождения в нормативно-правовом регулировании, что имеет особое значение в сфере сбора статистической информации (опирающейся на многообразие отчетных форм) и реализации электронного медицинского документооборота, использующего социально-экономические характеристики населения;

– путем синхронизации информации (в том числе в части кодирования) с международными объектами (LOINC, SNOMED CT, ICD/МКБ-11).

Сервис-ориентированная доступность ресурсов (объектов) НСИ, являющаяся элементом общемировой тенденции развития цифрового общества.

Наиболее отчетливо данная тенденция прослеживается на примере Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 11-го пересмотра (МКБ-11/ICD-11), утвержденной 72-й сессией Всемирной ассамблеи здравоохранения (резолюция WHA72.15), которая адаптирована к применению в условиях цифрового здравоохранения, совместима со множеством ИКТ-систем, обладает интерфейсом прикладного программирования и поставляется в пакете с набором веб-сервисов, включая многоязыковые функции поддержки и встроенного руководства для пользователей.

Выводы

1. Пространство НСИ в сфере здравоохранения, являющееся основой для обеспечения совместимости (интероперабельности) информационных систем, сформировалось в результате сложного, многогранного и творческого пути, проделанного отечественным научным и медицинским сообществом за прошедшее десятилетие, позволившего накопить знания, выработать методологию и принципы построения.

2. Основными принципами разработки единой системы НСИ в сфере здравоохранения являются: централизованное управление (единое нормативно-правовое регулирование, централизованное ведение, единая технологическая поддержка); структурное единство (композиционной архитектуры, структурных элементов, иерархической архитектуры); функциональное единство (юридической значимости, доступа); информационное единство (преемственность, единство жизненного цикла), сохранность, однократность размещения, корректность нормативно-правового регулирования; приоритезация задач (определение приоритетных направлений разработки и технологического развития).

3. В пространстве НСИ в целом можно говорить о трех доминирующих тенденциях: развитие системообразующих объектов, гармонизация НСИ, сервис-ориентированная доступность ресурсов (объектов) НСИ.

4. На новом этапе, к которому подошло цифровое здравоохранение, как внутри страны, так и на мировом уровне значимость единого «языка общения» возрастает многократно и, как показали события, связанные с пандемией COVID-19, готовность информационных систем напрямую определяет готовность общества противостоять вызовам и обеспечивать защиту населения.

Литература

1. Стародубов В.И., Зарубина Т.В., Сидоров К.В., Швырев С.Л., Раузина С.Е., Королева Ю.И. Нормативно-справочная информация при построении электронного здравоохранения в России: взгляд на проблему. *Врач и информационные технологии*. 2017;(2):19–28.
2. Приказ Минздравсоцразвития России от 28 апреля 2011 г. № 364 (ред. от 12.04.2012) «Об утверждении Концепции создания единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения». URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=202534> (дата обращения: 16.09.2020).
3. ЕГИСЗ. Системный проект. Книга 1. Основные системотехнические решения по построению ЕГИСЗ. URL: <http://portal.egisz.rosminzdrav.ru/materials/17> (дата обращения: 16.09.2020).
4. Приказ Минздрава России от 29 декабря 2012 г. № 1638 «Об Экспертном совете Министерства здравоохранения Российской Федерации по вопросам использования информационно-коммуникационных технологий в системе здравоохранения» (с изменениями и дополнениями). URL: <https://base.garant.ru/70300316> (дата обращения: 16.09.2020).
5. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (ред. от 03.08.2018). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения: 16.09.2020).
6. Постановление Правительства Российской Федерации от 5 мая 2018 г. № 555 «О единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71837270/> (дата обращения: 16.09.2020).
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2018 г. № 911н «Об утверждении Требований к государственным информационным системам в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации, медицинским информационным системам медицинских организаций и информационным системам фармацевтических организаций». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72117630/> (дата обращения: 16.09.2020).
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.08.2020 г. № 906н «Об утверждении перечня, порядка ведения и использования классификаторов, справочников и иной нормативно-справочной информации в сфере здравоохранения». URL: <https://tg.ru/2020/09/15/minzdrav-prikaz906-site-dok.html> (дата обращения: 16.09.2020).
9. Методические рекомендации по проведению оценки уровня информатизации МО и информатизации системы здравоохранения субъек-

- екта Российской Федерации. URL: <https://portal.egisz.rosminzdrav.ru/materials/3513> (дата обращения: 16.09.2020).
10. Федеральный проект «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе единой государственной информационной системы здравоохранения (ЕГИСЗ)». URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravooxranenie/tsifra> (дата обращения: 16.09.2020).
 11. Положение «О порядке ведения идентификаторов объектов, назначаемых в рамках российского национального сегмента международного дерева идентификаторов объектов (Реестр идентификаторов объектов Минздрава РФ)». М.; 2018:17. URL: <https://mednet.ru/images/stories/files/2018--ilovepdf-compressed.pdf> (дата обращения: 16.09.2020).

References

1. Starodubov V.I., Zarubina T.V., Sidorov K.V., Shvyrev S.L., Rauzina S.E., Koroleva Y.I. Reference data for creating e-Health in Russia: Problem overview. *Information Technologies for the Physician*. 2017;(2):19–28 (In Russ.).
2. Order of the Ministry of Health Care and Social Development of the Russian Federation from April 28, 2011 No. 364 (ed. from April 24, 2012) "On approval of the concept for creation of the Uniform State Health Information System" (In Russ.). URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=202534> (available from: 16.09.2020).
3. USHIS. Systems project. Book 1. Main system solutions on the developing the Uniform State Health Information System (In Russ.). URL: <http://portal.egisz.rosminzdrav.ru/materials/17> (available from: 16.09.2020).
4. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1638 from December 29, 2012 "On the Expert Council of the Ministry of Health of the Russian Federation on issues relating to the use of information and communication technologies in healthcare" (with changes and additions) (In Russ.). URL: <https://base.garant.ru/70300316> (available from: 16.09.2020).
5. Federal Law from 21/11/2011 No. 323-FZ "On fundamental healthcare principles in the Russian Federation" (ed. from 03/08/2018) (In Russ.). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (available from: 16.09.2020).
6. Decree of the Government of the Russian Federation from May 5, 2018 No. 555 "On the Uniform State Health Information System" (In Russ.). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71837270/> (available from: 16.09.2020).
7. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from December 24, 2018 No. 911n "On approval of requirements to the state health information systems in the constituent entities of the Russian Federation and to the medical information systems of medical organizations and to the medical information systems of pharmaceutical organizations" (In Russ.). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72117630/> (available from: 16.09.2020).
8. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from 27/08/2020 No. 906n "On approval of the list and the rules for procedure and use of classifiers, guides, and other health reference data" (In Russ.). URL: <https://rg.ru/2020/09/15/minzdrav-prikaz906-site-dok.html> (available from: 16.09.2020).
9. Instructional guidelines on the assessments of medical organization informational support level and health system informational support of a constituent entity of the Russian Federation (In Russ.). URL: <https://portal.egisz.rosminzdrav.ru/materials/3513> (available from: 16.09.2020).
10. Federal Project "Creation of the unified digital environment in healthcare based on the Uniform State Health Information System" (In Russ.). URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravooxranenie/tsifra> (available from: 16.09.2020).
11. Regulations "On the rules of procedure for an identification of objects assigned in a framework of the Russian national segment of international tree for object identifiers (Object identifier registry of the Ministry of Health of the Russian Federation)". Moscow; 2018:17 (In Russ.). URL: <https://mednet.ru/images/stories/files/2018--ilovepdf-compressed.pdf> (available from: 16.09.2020).

Информация о вкладе авторов

Стародубов В.И. – существенный вклад в концепцию, редактирование рукописи.

Сидоров К.В. – дизайн исследования, интерпретация данных, написание рукописи.

Зарубина Т.В. – редактирование рукописи, формулировка выводов.

Information on author contributions

Starodubov V.I. – essential contribution to the concept and revision of the manuscript.

Sidorov K.V. – study design, data interpretation, and writing the manuscript.

Zarubina T.V. – revision of the manuscript and drawing the conclusions.

Сведения об авторах

Стародубов Владимир Иванович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-0000-1110.

E-mail: starodubov@mednet.ru.

Сидоров Кирилл Владимирович, руководитель отдела регламентной службы ведения нормативно-справочной информации Министерства здравоохранения Российской Федерации, Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1837-3094.

E-mail: kirill.sidorov.68@gmail.com.

Зарубина Татьяна Васильевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской кибернетики и информатики, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3989-4884.

E-mail: t_zarubina@mail.ru.

 **Зарубина Татьяна Васильевна**, e-mail: t_zarubina@mail.ru.

Information about the authors

Vladimir I. Starodubov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics. ORCID 0000-0003-0000-1110.


E-mail: starodubov@mednet.ru.

Kirill V. Sidorov, Head of the Regulatory Service at the Federal Registry of Regulatory and Reference Information, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics. ORCID 0000-0003-1837-3094.

E-mail: kirill.sidorov.68@gmail.com.

Tatiana V. Zarubina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID 0000-0003-3989-4884.

E-mail: t_zarubina@mail.ru.

 **Tatiana V. Zarubina**, e-mail: t_zarubina@mail.ru.

Received July 20, 2020

Поступила 20.07.2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-22-31>
УДК 616.1-07

Нечеткие классификаторы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор

И.А. Ходашинский

Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники,
634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 40

Аннотация

Сложность биологических объектов делает разработку компьютеризированных медицинских систем непростым алгоритмическим решением из-за естественной неопределенности, присущей указанным объектам. Человеческое мышление основано на неточных, приблизительных данных, анализ которых позволяет формировать четкие решения. На практике может не существовать точной математической модели биологических объектов, или такая модель может быть слишком сложной для реализации. В этом случае нечеткая логика является подходящим инструментом решения указанной проблемы. Проблема медицинской диагностики может рассматриваться как проблема классификации. В статье представлен литературный обзор применения нечетких классификаторов в области диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. Основным достоинством нечетких классификаторов по сравнению с другими методами искусственного интеллекта является возможность интерпретации полученного результата классификации. Обзор направлен на расширение знаний различных исследователей, работающих в области медицинской диагностики.

Ключевые слова:	нечеткий классификатор, сердечно-сосудистые заболевания, медицинская диагностика.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа поддержана Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (проект № FEWM-2020-0042).
Для цитирования:	Ходашинский И.А. Нечеткие классификаторы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(4):22–31. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-22-31 .

Fuzzy classifiers in cardiovascular disease diagnostics: Review

Ilya A. Hodashinsky

Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics,
40, Lenin ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

The complexity of biological objects makes the development of computerized medical systems a difficult algorithmic decision due to the natural uncertainty inherent in these objects. Human thinking is based on vague and approximate data that can be analyzed to form clear decisions. An exact mathematical model of biological objects may not exist in practice, or such a model may be too complex to implement. In this case, fuzzy logic is a suitable tool for solving the specified problem. The problem of medical diagnosis can be viewed as a classification problem. The article presents a literature review of the use of fuzzy classifiers in diagnostics of cardiovascular diseases. The main advantage of fuzzy classifiers in comparison with other artificial intelligence methods is the ability to interpret the resulting classification result. The review aims to expand the knowledge of various researchers working in the field of medical diagnostics.

Ходашинский Илья Александрович, e-mail: hodashn@rambler.ru.

Keywords:	fuzzy classifier, cardiovascular diseases, medical diagnostics.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	this work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (FEWM-2020-0042).
For citation:	Hodashinsky I.A. Fuzzy classifiers in cardiovascular disease diagnostics: Review. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(4):22–31. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-22-31 .

Введение

Для выявления заболеваний и мониторинга пациентов все чаще разрабатываются и внедряются компьютерные системы поддержки принятия клинических решений [1–4]. Такие системы способны предоставить клиницистам персонализированные оценки и/или рекомендации для оказания помощи в принятии медицинских решений. Однако если эти системы основаны на методах «черного ящика», то выданные рекомендации сложно интерпретировать в клиническом контексте, и, как следствие, врачи могут воспринимать их с недоверием [5].

Решить указанную проблему могут системы, основанные на правилах, и экспертные системы, в которых знания врача-специалиста представлены в виде множества явных, понятых, легко интерпретируемых, лингвистических «ЕСЛИ – ТО» правил. Указанные системы принятия решений ориентированы на человека. Используемые в процессе оценки принятия решений лингвистические термины, такие как «высокая» температура, «пожилой» возраст, «низкое» артериальное давление (АД), интуитивно понятны, с их помощью можно описать неопределенную и неточную информацию, они хорошо согласуются с мышлением и рассуждением врача. Перечисленные выше свойства привлекают большое внимание исследователей к разработке и использованию систем поддержки принятия решений на основе нечеткой логики [6–12].

Теория нечетких множеств обладает рядом свойств, которые делают ее пригодной для формализации неопределенной информации, на которой обычно основывается медицинская диагностика и лечение. Во-первых, эта теория определяет неточные медицинские объекты как нечеткие множества. Во-вторых, она обеспечивает снятие неопределенности, присутствующей в нечетких лингвистических выражениях пациентов при описании своих проблем. В-третьих, нечеткая логика предлагает методы рассуждения, способные делать приблизительные выводы. Эти факты свидетельствуют о том, что теория нечетких множеств может быть основой для разработки компьютерной системы диагностики [13–18].

Нечеткая логика – не единственное средство разработки эффективных систем медицинской диагностики. Наиболее часто используемые методы искусственного интеллекта, используемые для этих целей, помимо нечеткой логики, – это нейронные сети [19, 20], метод ближайших соседей [21, 22], приближенные множества [23, 24], машины опорных векторов [25, 26], генетические алгоритмы [27, 28]. Однако системы медицинской диагностики, построенные на основе перечисленных выше методов, для практикующего врача являются «черным

ящиком», потому что в таких системах не предусмотрены подсистемы, объяснения сформированных рекомендаций, диагнозов и решений. Системы медицинской диагностики, основанные на клинически интерпретируемых правилах «ЕСЛИ – ТО», позволяют врачам получить доступ не только к клиническому решению, адаптированному к конкретному пациенту, но также к набору клинических правил, на основе которых это решение было получено [13].

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти во многих странах мира. Многогранный характер заболеваний в сочетании с широким спектром методов лечения и сложными взаимосвязями с другими заболеваниями сделали диагностику сердечно-сосудистых заболеваний сложной проблемой даже для опытных кардиологов [29]. Одним из способов решения этой проблемы является создание интеллектуальных систем поддержки принятия решений. Классификация является проверенным инструментом поддержки принятия решений в медицинской диагностике [30]. Классификаторы, основанные на нечетких правилах, давно и успешно используются в системах поддержки принятия решений [31–34].

Цель данной работы: исследование применения нечетких классификаторов для диагностики и прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Подходы к построению медицинских диагностических систем

Современная медицинская диагностика – это сложный процесс, требующий точных данных о пациенте, накопленных знаний и многолетнего клинического опыта. В условиях, когда информация от пациентов может содержать избыточные и взаимосвязанные симптомы, особенно если пациенты страдают от более чем одного типа заболевания, клинические решения часто принимаются на основе субъективного восприятия врача [34]. На помощь клиницистам могут прийти экспертные системы поддержки принятия клинических решений. Экспертные системы относятся к классу систем, основанных на правилах, базируются на знаниях эксперта, работают в узких предметных областях и способны объяснить свои действия и результаты. Центральным звеном экспертной системы является база знаний, которая разрабатывается как модель ограниченной части мира и позволяет, задав механизм вывода, рассуждать об этом мире. Знания представлены в явно сформулированном виде и организованы таким образом, чтобы облегчить процесс принятия решений. Процесс передачи знаний от эксперта в систему занимает много времени и зависит от субъективного мнения экспертов.

Другим подходом к построению систем медицинской диагностики является применение методов машинного обучения для автоматического приобретения знаний из примеров или ретроспективных данных. Проблема медицинской диагностики формулируется как задача классификации и может быть решена путем нахождения подходящего классификатора или математической функции f , которая сопоставляет множество симптомов X с меткой класса c_j :

$$f: X \rightarrow c_j.$$

Классификатором может быть искусственная нейронная сеть, машина опорных векторов, дерево решений или любой другой метод классификации.

Относительно хорошая точность классификации и наличие готовых программных реализаций являются причинами того, что искусственные нейронные сети и машины опорных векторов являются часто используемыми методами разработки систем медицинской диагностики. Однако отсутствие возможности интерпретировать полученный результат, а также учесть неопределенность и неточность медицинских данных является существенным недостатком названных методов. Нечеткие системы, основанные на экспертных знаниях, легко поддаются интерпретации, но не всегда обладают достаточной точностью классификации. На смену чисто экспертному подходу пришли методы нечеткого моделирования, основанного на наблюдаемых данных. При таком подходе удается соблюсти компромисс между точностью классификации и интерпретируемостью полученного результата [35, 36].

Нечеткие классификаторы. Общие описание

Теоретической основой построения нечетких классификаторов является нечеткая логика, оперирующая не точными, а приблизительными (нечеткими) утверждениями, формальным описанием которых является теория нечетких множеств, предложенная Л. Заде [37, 38]. Нечеткую логику можно рассматривать как попытку построения модели человеческого мышления. Нечеткая логика является многозначной логикой и служит для представления неопределенных или расплывчатых понятий. В классической теории множеств элемент множества либо принадлежит, либо не принадлежит множеству. В теории нечетких множеств элемент может принадлежать тому или иному множеству с некоторой степенью уверенности. Указанная степень уверенности задается функцией принадлежности, которая меняется в пределах от 0 (элемент не принадлежит множеству) до 1 (элемент полностью принадлежит данному множеству).

Нечеткое подмножество F множества элементов U определяется функцией принадлежности $\mu_F(u)$. Эта функция отображает элементы u множества U на множество чисел в интервале $[0, 1]$, которые указывают степень принадлежности каждого элемента нечеткому подмножеству F .

На рисунке 1 приведены трапециевидные функции принадлежности традиционного четкого множества C и нечеткого множества F , заданных на универсуме U .

Пусть $A = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ – множество входных признаков, $C = \{c_1, c_2, \dots, c_m\}$ – множество классов. Пусть $X = x_1 \times x_2 \times \dots \times x_n \in \mathfrak{R}^n$ – n -мерное пространство признаков (симптомов, факторов риска, биологических маркеров). Объект (пациент) характеризуется своим вектором

значений признаков. Задача классификации заключается в предсказании класса объекта по его вектору значений признаков [39, 40].



Традиционный классификатор может быть определен как функция

$$f: \mathfrak{R}^n \rightarrow \{0, 1\}^m,$$

где $f(x; \theta) = (c_1, c_2, \dots, c_m)$, причем $c_j = 1$, а $c_i = 0$, $i \neq j$, когда объект, заданный вектором x , принадлежит к классу c_j ; θ – вектор параметров классификатора.

Нечеткий классификатор может быть представлен в виде функции, которая присваивает точке в пространстве входных признаков метку класса с вычисляемой степенью уверенности:

$$f: \mathfrak{R}^n \rightarrow [0, 1]^m.$$

Основой нечеткого классификатора является продукционное правило следующего вида:

$$R_{ij}: \text{ЕСЛИ } x_1 = A_{1i} \text{ И } x_2 = A_{2i} \text{ И } x_3 = A_{3i} \text{ И } \dots \text{ И } x_n = A_{ni} \text{ ТО class} = c_j,$$

где A_{ki} – лингвистический терм (высокий, молодой), характеризующий k -й признак в i -м правиле и определяемый своей функцией принадлежности, $i = 1, R$, R – число правил.

Класс определяется правилом, ЕСЛИ-часть которого максимально соответствует описанию, заданному входным вектором X :

$$\text{class} = c_{j^*}, \quad j^* = \arg \max_{1 \leq j \leq m} \prod_{k=1}^n \mu_{A_{ki}}(x_k),$$

$\mu_{A_{ki}}(x_k)$ – значение функции принадлежности нечеткого термина A_{ki} в точке x_k .

Построение нечетких классификаторов предполагает решение следующих основных задач: отбор информативных признаков, формирование базы нечетких правил, оптимизация параметров функций принадлежности. Отбор информативных признаков относится к проблеме поиска таких входных атрибутов (симптомов, факторов риска) в наборе данных, которые обладают наибольшей обобщающей или прогностической способностью при решении задачи классификации. На этом этапе исключаются неинформативные и избыточные признаки, что приводит к снижению сложности классификатора и улучшению возможностей обобщения и понимания врачами полученного результата. Задача отбора признаков решается с помощью статистических методов, теоретико-информационных и метаэвристических методов [41]. База нечетких правил формируется либо с использованием экспертного метода, либо метода, основанного на дан-

ных. В первом методе значения параметров нечеткого правила, такие как интервалы изменения и функции принадлежности, задаются экспертом вручную. Во втором методе указанные значения определяются автоматически из набора репрезентативных примеров с использованием машинных методов обучения. В последнее время методы формирования правил на основе данных преобладали в разработке нечетких систем диагностики отчасти из-за стоимости и сложности экспертного задания правил, а также из-за доступности ретроспективных данных о пациентах и доступности эффективных алгоритмов машинного обучения. Для оптимизации параметров функций принадлежности используются различные методы [42].

Нечеткие классификаторы риска ишемической болезни сердца

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее распространенным типом сердечно-сосудистых заболеваний и одной из основных причин смерти во всем мире [21, 29, 32]. Несмотря на достигнутый в последние годы прогресс в диагностике ИБС, проблемой остается раннее выявление этого заболевания. Диагностика ИБС является сложной задачей, поскольку это заболевание связано со многими факторами риска, и врач должен тщательно изучить комбинацию симптомов и признаков, которые могут совпадать с причинами других заболеваний. Для решения этой проблемы было предложено много подходов и методов. Инвазивная коронарная ангиография – наиболее точный метод диагностики ИБС, однако его повсеместное использование ограничено из-за высокой стоимости и высокого уровня технических знаний и технологий, необходимых для выполнения этой процедуры [8, 32]. В этой связи стали больше уделять внимания использованию и разработке относительно недорогих и надежных неинвазивных методов, чтобы как можно больше пациентов с подозрением на ИБС могли позволить себе пройти тестирование и могли быть идентифицированы на ранней стадии в случае наличия ИБС. Неинвазивные методы включают электрокардиографию, фотоплетизмографию, фонокардиографию. Данные, полученные с применением вышеупомянутых методов и других источников, таких как клинические данные, используются для создания компьютерных систем поддержки принятия решений. Одним из методов оценки риска ИБС является исследование факторов риска. Гипертония, высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-Х), низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-Х), высокий общий холестерин (ОХС), высокие триглицериды (ТГ), сахарный диабет, курение, ожирение, пол, отсутствие физической активности, возраст, социально-экономический и психологический стресс, наследственность и различные генетические факторы являются некоторыми из факторов риска ИБС [43].

Р. Кога и соавт. описали нечеткий классификатор определения риска ИБС, который включает 44 правила [31]. Входными признаками являются холестерин, АД, физическая активность, возраст, индекс массы тела (ИМТ), курение и диабет (таблица). Классификатор определяет три класса риска заболевания: здоров (healthy), начальная стадия (early-stage) и прогрессирующая стадия (advanced-stage). Примеры функций принадлежности фактора риска «холестерин» и термов, определяющих риск, приведены на рисунке 2.

Таблица. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в Южной Азии [31]

Table. Cardiovascular disease risk factors in South Asian [31]

Факторы риска Risk factors	Параметры Parameters	Значения Values
Холестерин, мг/дл Cholesterol, mg/dL	Нормальный Normal	<200
	Средний Moderate	190–250
	Высокий High	230–320
	Очень высокий Very High	280–500
Артериальное давление, мм рт. ст. Blood Pressure, mmHg	Нормальное Normal	<135
	Промежуточное Moderate	120–159
	Высокое High	150–200
Физическая активность Physical activity	Нет No	<0,6
	Да Yes	0,3–1,0
Возраст, лет Age, years	Молодой Young	<38
	Средний Middle age	34–45
	Старый Old	40–58
	Очень старый Very old	53–75
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	Нормальный Normal	<25
	Избыточный вес Overweight	24–32
	Ожирение Obesity	30–50
Курение Smoking	Нет No	<0,6
	Да Yes	0,3–1,0
Диабет, мг/дл Diabetes, mg/dl	Нормальный Normal	<160
	Диабетик Diabetic	150–400

Ниже приведено несколько примеров правил, используемых в работе [31].

ЕСЛИ (возраст – старый) И (АД – нормальное) И (холестерин – средний) И (диабет – нормальный) И (ИМТ – нормальный) И (физическая активность – да) И (курение – нет) ТО (здоров).

ЕСЛИ (возраст – молодой) И (АД – высокое) И (холестерин – высокий) И (диабет – нормальный) И (ИМТ – ожирение) И (физическая активность – нет) И (курение – да) ТО (ранняя стадия).

ЕСЛИ (возраст – средний) И (АД – высокое) И (холестерин – высокий) И (диабет – нормальный) И (ИМТ – ожирение) И (физическая активность – нет) И (курение – да) ТО (ранняя стадия).

ЕСЛИ (возраст – старый) И (АД – высокое) И (холестерин – очень высокий) И (диабет – нормальный) И (ИМТ – ожирение) И (физическая активность – нет), И (курение – да) ТО (прогрессирующая стадия).

Нечеткий классификатор показал точность предсказания ИБС на уровне 99,3%.

D. Pal и соавт. разработали нечеткую экспертную систему стратификации риска ИБС с использованием клинической и первичной информации от пациентов [44].

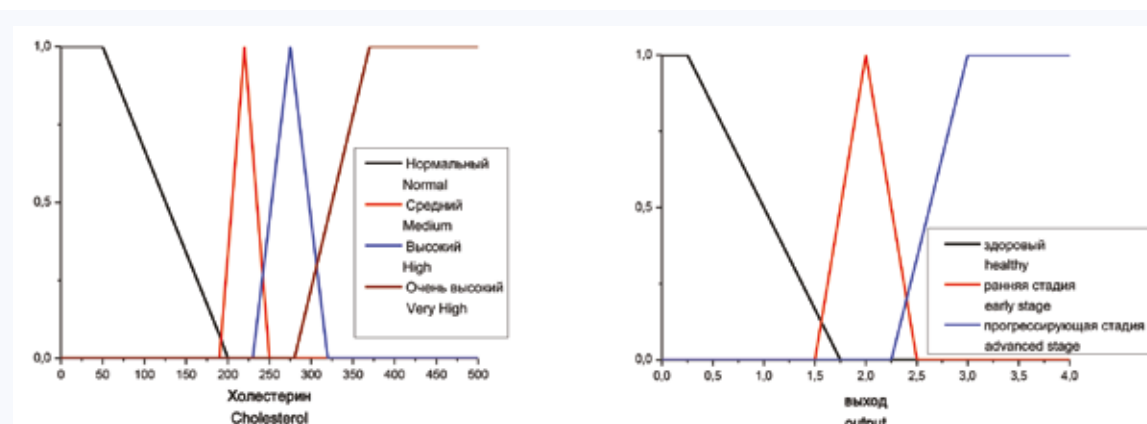


Рис. 2. Входная лингвистическая переменная «холестерин» и выходная переменная
Fig. 2. Input linguistic variable "cholesterol" and output variable

Нечеткие правила и факторы риска сформированы методом многоэтапного структурированного интервью с врачами-кардиологами. Выявлены следующие факторы риска: возраст, курение, ожирение (ИМТ), гипертензия (систолическое артериальное давление – САД, диастолическое артериальное давление – ДАД), диабет (уровень сахара в крови натощак – УСК), липидный профиль (ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ), боль в груди. Факторы риска являются входными переменными для нечеткой системы. Каждая переменная принимает три нечетких значения, которые описываются трапециевидными функциями принадлежности. Выходной переменной является нечеткая переменная «риск», которая принимает нечеткие значения: низкий, средний и высокий. Эти нечеткие значения определяются также трапециевидной функцией принадлежности, соответствующей четкому значению процента риска. Диапазоны каждой переменной риска определяются как низкий риск [0–30%], средний риск [30–55%] и высокий риск [55–100%].

Диагностические нечеткие правила [44]:

R1: ЕСЛИ (возраст – молодой) И (курение – низкий) ТО (риск – низкий).

R2: ЕСЛИ (возраст – средний) И (курение – высокий) И (ИМТ – средний) ТО (риск – средний).

R3: ЕСЛИ (возраст – старый) И (курение – высокий) И (ИМТ – высокий) И (САД – высокий) И (ДАД – высокий) И (УСК – средний) И (ОХС – низкий) И (ЛПНП – низкий) И (ЛПВП – высокий) ТО (риск – низкий).

R4: ЕСЛИ (возраст – старый) И (курение – высокий) И (ИМТ – высокий) И (САД – высокий) И (ДАД – высокий) И (УСК – средний) И (ОХС – средний) И (ЛПНП – средний) И (ЛПВП – высокий) ТО (риск – высокий).

R5: ЕСЛИ (возраст – старый) И (курение – высокий) И (ИМТ – высокий) И (САД – высокий) И (ДАД – высокий) И (УСК – высокий) И (ОХС – высокий) И (ЛПНП – средний) И (ТГ – высокий) И (ЛПВП – низкий) ТО (риск – высокий).

R6: ЕСЛИ (возраст – средний) И (курение – низкий) И (ИМТ – высокий) И (САД – высокий) И (ДАД – высокий) И (УСК – высокий) И (ОХС – высокий) И (ЛПНП – средний) И (ТГ – высокий) И (ЛПВП – средний) И (боль в груди – средний) ТО (риск – высокий).

R7: ЕСЛИ (возраст – низкий) И (ИМТ – средний) И (САД – средний), (ДАД – средний) И (УСК – средний) И (ОХС – средний), (ЛПНП – средний) И (ЛПНП – средний) И (ЛПВП – высокий) И (боль в груди – низкий) ТО (риск – средний).

R8: ЕСЛИ (возраст – старый) И (ИМТ – высокий) И (САД – высокий) И (ДАД – высокий) И (УСК – высокий) И (ОХС – высокий) И (ЛПНП – высокий) И (ТГ – высокий) И (ЛПВП – низкий) И (боль в груди – высокий) ТО (риск – высокий).

R9: ЕСЛИ (возраст – старый) И (ИМТ – средний) И (САД – средний) И (ДАД – средний) И (УСК – средний) И (ОХС – средний) И (ЛПНП – средний) И (ТГ – низкий) И (ЛПВП – низкий) И (боль в груди – низкий) ТО (риск – средний).

R10: ЕСЛИ (возраст – молодой) И (ИМТ – средний) И (САД – немного увеличен) И (ДАД – средний) И (УСК – средний) И (ОХС – средний) И (ЛПНП – средний) И (ТГ – средний) И (ЛПВП – низкий) И (боль в груди – низкий) ТО (риск – низкий).

Точность классификации нечеткой экспертной системы – 84,2%.

A. Lahsasna и соавт. разработали нечеткую систему поддержки принятия решений для диагностики ИБС, которая учитывает не только точность принятия решений, но и их интерпретируемость [32]. В системе принята стратегия вывода «победитель получает все», когда решение принимается на основании одного правила, ЕСЛИ-часть которого наиболее подходит под описание конкретных факторов риска. Авторы расширили структуру нечетких правил, добавив в ТО-часть правила степень их важности и определенности, чтобы врач мог проверить обоснованность каждого правила и определить, следует ли принимать во внимание это правило в процессе принятия решения. Кроме того, точность принимаемого решения повышается за счет использования ансамбля классификаторов в случае, когда степень уверенности в решении правила победителя является низкой. Эти особенности позволяют врачу не только точно определить наличие ИБС, но и понять взаимосвязь между факторами и диагнозом ИБС.

В исследовании R.A. Mohammadpour и соавт. описана нечеткая система прогнозирования ИБС [45]. Основой для построения системы являются результаты перфузионного сканирования миокарда и ангиографии коронарной артерии 115 пациентов. Исходные данные разделены на четыре класса: отсутствие стеноза (39 пациентов), стеноз в одном сосуде (35 пациентов), стеноз в двух сосудах (17 пациентов), стеноз в трех сосудах (24 пациента). Нечеткая система оперирует десятью факторами риска, которые являются входными переменными: возраст, пол,

диабет, уровни холестерина, ТГ, ЛПНП, САД, суммарный показатель стресса, курение и генетический фактор. Выходом нечеткой системы является метка класса. Точность классификации составила 92,8%.

Микроальбуминурия (МА) является независимым предиктором сердечно-сосудистых и почечных заболеваний, развития явной нефропатии и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с диабетом 2-го типа. Определение МА является важным инструментом для выявления людей с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек. H.R. Marateb и соавт. предложили новый метод диагностики МА, в котором используются клинические параметры, которые обычно контролируются у пациентов с диабетом 2-го типа без необходимости дополнительного измерения альбумина в моче [46]. В качестве входных использовались следующие данные: возраст, пол, ИМТ, продолжительность диабета, САД, УСК, средний процентный уровень глюкозы в крови за предыдущие 3 мес., глюкоза в крови через 2 ч после приема пищи, ОХС, ЛПНП, ЛПВП и ТГ.

Результат классифицировался как нормоальбуминурия (альбумин в моче менее 30 мг/день) или МА (альбумин в моче от 30 до 300 мг/день). Нечеткий классификатор протестирован на выборке из 200 пациентов с диабетом 2-го типа. Точность нечеткого классификатора составила 92%, что превысило значения точности других протестированных классификаторов: линейный и квадратичный дискриминантный анализ, метод опорных векторов, наивный байесовский классификатор.

T.P. Exarchos и соавт. в своей работе описали две нечеткие системы диагностики [29]. Нечеткая система определения риска ИБС была создана с использованием 11-часовых двухканальных записей ЭКГ базы данных ESC ST-T [47]. Три медицинских эксперта независимо друг от друга определяли биение как нормальное, ишемическое или артефакт. В случае разногласий эксперты принимали окончательное решение на основе консенсуса. После удаления артефактов и неверно обнаруженных ударов окончательный набор данных содержал 76 989 сердечных сокращений, диагностированных как нормальные или ишемические. Для классификации использованы следующие признаки: отклонение сегмента ST, наклон сегмента ST, область сегмента ST, амплитуда зубца T, интервал QT, возраст пациента. База содержит 53 нечетких правила, 27 из которых ответственны за предсказание нормальных сердечных сокращений, остальные 26 – за классификацию ишемических сердечных сокращений. Вторая нечеткая система создана для классификации аритмии на основе данных тахограмм базы MIT-BIH [48]. T.P. Exarchos и соавт. определяют четыре класса ритма: 1) фибрилляция желудочков; 2) преждевременное сокращение желудочков; 3) блокада сердца II степени; 4) нормальный [29]. Объем базы – 109 880 ударов. База содержит 17 правил, два из которых ответственны за предсказание класса 1, семь – за предсказание класса 2, семь – за предсказание класса 4, и одно правило предсказывает класс 3. Точность классификации составляет 92 и 96% для ишемической и аритмической нечетких систем соответственно.

Нечеткие классификаторы риска гипертонической болезни

Гипертонию называют тихим убийцей, потому что она не имеет ярко выраженных симптомов, но может вызвать серьезные проблемы, если ее долго не лечить. Именно

поэтому так важны разработки систем диагностики и лечения пациентов с гипертонией [49].

В исследовании P. Melin и соавт. для диагностики риска гипертонии предложена гибридная модель с использованием нейронных сетей и нечеткой логики [33]. Модель учитывает возраст, факторы риска и поведение АД в течение 24 ч. Авторы используют два нечетких классификатора, первый – для оценки сердечного ритма и второй – для мониторинга АД содержит 25 нечетких правил, которые разработаны на основе знаний эксперта и Европейских рекомендаций по гипертонии. Указанный классификатор имеет два входа, соответствующих САД и ДАД, и один выход, который соответствует уровню АД. Лингвистические переменные «систолическое» и «диастолическое артериальное давление» определены семью нечеткими термами треугольного типа, которые соответствуют следующим значениям: «низкий», «несколько ниже нормального», «нормальный», «несколько выше нормального», «высокий», «очень высокий» и «слишком высокий». Выходная переменная представлена следующими термами треугольного типа: Hipotension, Optimal, Normal, HighNormal, Grade1, ISHGrade1, Grade2, ISHGrade2, Grade3 и ISHGrade3. Нечеткий классификатор уровня сердечного ритма содержит 20 нечетких правил, имеет два входа, соответствующих возрасту и частоте сердечных сокращений, и один выход, который соответствует уровню сердечного ритма. Лингвистические переменные «возраст» и «частота сердечных сокращений» определены четырьмя и пятью нечеткими трапециевидными термами соответственно. Выходная переменная представлена пятью трапециевидными нечеткими термами. Классификатор правильно определил сердечный ритм у 100% протестированных пациентов. Кроме того, разработан нечеткий классификатор ночного профиля АД с двумя входными переменными, которые соответствуют уровням САД и ДАД соответственно. Классификатор содержит четыре нечетких правила, которые разработаны и проанализированы совместно с врачом-кардиологом. Точность классификации – 93,3%.

В нечеткой экспертной системе диагностики гипертонии [50] в качестве входных переменных используются следующие факторы: возраст, ИМТ, АД и частота сердечных сокращений. Процесс диагностики, лингвистические переменные и их значения были сформированы на основе знаний эксперта.

Среднее АД человека является наиболее значимым гемодинамическим параметром, который необходимо удерживать в стабильных пределах в условиях анестезии, хирургии и интенсивной терапии. Ручное управление инфузией лекарственного средства пациенту является простым и традиционным способом регулирования, однако такое управление не является предпочтительным, поскольку оно отнимает много времени и сопряжено с риском для пациентов из-за недостаточной точности контроля дозировки [51]. Для решения указанной проблемы R. Sharma и соавт. разработали контроллер на основе нечеткой логики, регулирующий скорость инфузии лекарственного средства (sodium nitroprusside) в соответствии со скоростью изменения давления [52].

Интерпретация ЭКГ является важной составляющей своевременной медицинской диагностики, однако просмотр информации объемом более 24 ч становится трудоемкой задачей для врачей. В статье E. Ramirez и соавт.

описан подход к формированию гибридной модели в качестве метода классификации аритмий сердца [53]. Гибридная модель основана на искусственных нейронных сетях и нечеткой логике. Обучение и тестирование модели проводились с использованием базы данных аритмии Массачусетского технологического института и больницы Бет-Израэль (MIT-BIH). Гибридная модель состоит из двух базовых модульных блоков для выполнения классификации сигналов от каждого отведения. Каждый базовый модуль состоит из трех различных классификаторов: нечеткий KNN, многослойный персептрон с градиентным спуском и многослойный персептрон с масштабированным сопряженным градиентным обратным распространением. Выходы каждого из базовых модулей объединяются с использованием двух различных нечетких классификаторов. Точность первого классификатора – 93,8%, второго – 94,2%.

В работе А. Minutolo и соавт. рассмотрена проблема формализации клинических руководящих указаний в контексте внедрения доказательной медицины в клиническую практику [13]. Большинство руководящих указаний представлено в форме текстовых документов (бумажных или электронных), которые содержат описательные разделы, касающиеся исходных клинических проблем, методологии разработки рекомендаций и подтверждающих данных, а также резюме стандартных рекомендаций. Авторы сводят клинические руководства к набору рекомендаций, выраженных в форме «ЕСЛИ – условие, ТО – действие» и представленных в виде группы из одного или нескольких нечетких правил. Пример трех руководящих указаний и рекомендаций, взятых из клинического руководства NICE 127 (<http://guide.nice.org.uk/CG127>), приведен ниже [13].

Руководящее указание 1

Рекомендация 1. ЕСЛИ клиническое САД равно 180 мм рт. ст. или выше, ТО стадия гипертонии является тяжелой.

Рекомендация 2. ЕСЛИ клиническое ДАД равно 110 мм рт. ст. или выше, ТО стадия гипертонии является тяжелой.

Руководящее указание 2

Рекомендация 1. ЕСЛИ стадия гипертонии является тяжелой, ТО немедленно начните лечение гипотензивным лекарственным средством с высокой дозой ингибитора АПФ.

Руководящее указание 3

Рекомендация 1. ЕСЛИ стадия гипертонии тяжелая, ТО немедленно начните антигипертензивную медикаментозную терапию высокой дозой селективного блокатора бета-1.

Отличительными особенностями предлагаемой нечеткой системы являются 1) разбиение всей нечеткой системы на подсистемы; 2) многоуровневая схема логического вывода, основанная на иерархическом подходе к

нечетким рассуждениям; 3) добавление в нечеткое правило логического оператора ИЛИ и представление правила в виде структуры ЕСЛИ – ТО – ИНАЧЕ.

Проблемы и недостатки использования нечетких классификаторов

1. Нечеткие классификаторы, созданные на основе экспертных знаний (первый тип), обладают высокой интерпретируемостью, но уступают нечетким классификаторам, созданным на основе ретроспективных данных (второй тип). Кроме того, для первого типа классификаторов характерны проблемы, связанные с подбором экспертов и извлечением знаний.

2. Основой для построения нечетких классификаторов второго типа являются методы машинного обучения, в частности, метаэвристические методы оптимизации. Однако согласно теореме о бесплатных завтраках (No Free Lunch) [54], не существует алгоритма, пригодного для нахождения оптимального решения на всех наборах данных. Следовательно, выбор подходящего алгоритма для конкретного набора данных является большой проблемой в биоинформатике.

3. Для обучения нечетких классификаторов второго типа требуются наборы данных достаточно большого объема с достаточно большим количеством признаков. Наборы данных ограниченного объема не позволяют сделать глубокое обобщение полученных результатов и выводов.

4. Алгоритмы обучения нечетких классификаторов требуют много времени и ресурсов.

Необходимо отметить, что две последние проблемы характерны для всех методов машинного обучения.

Заключение

Медицинские диагностические системы могут быть реализованы на основе нечетких классификаторов, которые способны учитывать неопределенность и нечеткость, присущие медицинским данным, а также решать проблему интерпретации полученного результата. В этой статье было проведено исследование применения нечетких классификаторов в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний путем обзора статей, опубликованных в зарубежных журналах. В статьях, включенных в обзор, в качестве метрик эффективности используются точность, специфичность и чувствительность, но не указано время, потраченное на достижение значения указанных метрик. Время можно рассматривать как самостоятельную метрику при построении классификаторов. Наряду с достоинствами в обзоре отмечены недостатки и проблемы применения нечетких классификаторов. Автор надеется, что этот обзор послужит основой для будущих исследований, а также поспособствует большему пониманию медицинских работников и ИТ-специалистов.

Литература

1. Fernandes M., Vieira S.M., Leite F., Palos C., Finkelstein S., Sousa J.M.C. Clinical Decision Support Systems for Triage in the Emergency Department using Intelligent Systems: a Review. *Artif. Intell. Med.* 2020;102:101762. DOI: 10.1016/j.artmed.2019.101762.
2. Mustaqeem A., Anwar S.M., Majid M. A modular cluster based collaborative recommender system for cardiac patients. *Artif. Intell. Med.* 2020;102:101761. DOI: 10.1016/j.artmed.2019.101761.
3. Souza-Pereira L., Pombo N., Ouhbi S., Felizardo V., Garcia N. Clinical decision support systems for chronic diseases: A systematic literature review. *Comput. Methods Program Biomed.* 2020;195:105565. DOI: 10.1016/j.cmpb.2020.105565.
4. Olakotan O.O., Yusof M.M. Evaluating the alert appropriateness of clinical decision support systems in supporting clinical workflow. *Journal Biomedical Informatics.* 2020;106:103453. DOI: 10.1016/j.jbi.2020.103453.
5. MsRae M.P., Bozkurt B., Ballantyne C.M., Sanchez X., Christodoulides N., Simmons G. et al. Cardiac ScoreCard: A diagnostic multivariate index assay system for predicting a spectrum of cardiovascular disease. *Expert Systems with Applications: An International Journal.* 2016;54:136–147. DOI: 10.1016/j.eswa.2016.01.029.

6. Thukral S., Rana V. Versatility of fuzzy logic in chronic diseases: A review. *Medical Hypotheses*. 2019;122:150–156. DOI: 10.1016/j.mehy.2018.11.017.
7. Gadaras I., Mikhailov L. An interpretable fuzzy rule-based classification methodology for medical diagnosis. *Artif. Intell. Med.* 2009;47(1):25–41. DOI: 10.1016/j.artmed.2009.05.003.
8. Mokeddem S.A. A fuzzy classification model for myocardial infarction risk assessment. *Applied Intelligens*. 2018;48:1233–1250. DOI: 10.1007/s10489-017-1102-1.
9. Nauck D., Kruse R. Obtaining interpretable fuzzy classification rules from medical data. *Artif. Intell. Med.* 1999;16(2):149–169. DOI: 10.1016/S0933-3657(98)00070-0.
10. Kalantari A., Kamsin A., Shamshirband S., Gani A., Alinejad-Rokny H., Chronopoulos A.T. Computational intelligence approaches for classification of medical data: State-of-the-art, future challenges and research directions. *Neurocomputing*. 2018;276:2–22. DOI: 10.1016/j.neucom.2017.01.126.
11. Jemal H., Kechaou Z., Ayed M.B. Enhanced decision support systems in intensive care unit based on intuitionistic fuzzy sets. *Advances in Fuzzy Systems*. 2017;(5b):1–8. DOI: 10.1155/2017/7371634.
12. Pota M., Esposito M., Pietro G. Designing rule-based fuzzy systems for classification in medicine. *Knowl-Based Systems*. 2017;124(C):105–132. DOI: 10.1016/j.knosys.2017.03.006.
13. Minutolo A., Esposito M., Pietro G. A fuzzy framework for encoding uncertainty in clinical decision-making. *Knowl-Based Systems*. 2016;98:95–116. DOI: 10.1016/j.knosys.2016.01.020.
14. Ahmadi H., Gholamzadeh M., Shahmoradi L., Nilashi M., Rashvand P. Diseases diagnosis using fuzzy logic methods: A systematic and meta-analysis review. *Comput. Methods Program Biomed.* 2018;161:145–172. DOI: 10.1016/j.cmpb.2018.04.013.
15. Kour H., Manhas J., Sharma V. Usage and implementation of neuro-fuzzy systems for classification and prediction in the diagnosis of different types of medical disorders: a decade review. *Artif. Intell. Rev.* 2020;53:4651–4706. DOI: 10.1007/s10462-020-09804-x.
16. Sajadi N.A., Borzouei S., Mahjub H., Farhadian M. Diagnosis of hypothyroidism using a fuzzy rule-based expert system. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2019;7(4):519–524. DOI: 10.1016/j.cegh.2018.11.007.
17. Arji G., Ahmadi H., Nilashi M., Rashid T.A., Ahmed O.H., Aljojo N. et al. Fuzzy logic approach for infectious disease diagnosis: A methodical evaluation, literature and classification. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*. 2019;39(4):937–955. DOI: 10.1016/j.bbe.2019.09.004.
18. Кобринский Б.А. Нечеткость в клинической медицине и необходимость ее отражения в экспертных системах. *Врач и информационные технологии*. 2016;5:6–14.
19. Amato F., Lopez A., Pena-Mendez E.M., Vanhara P., Jampl A., Havel J. Artificial neural networks in medical diagnosis. *J. Appl. Biomed.* 2013;11(2):47–58. DOI: 10.2478/v10136-012-0031-x.
20. Jiang J., Wang H., Xie J., Guo X., Guan Y., Yu Q. Medical knowledge embedding based on recursive neural network for multi-disease diagnosis. *Artif. Intell. Med.* 2020;103:101772. DOI: 10.1016/j.artmed.2019.101772.
21. Alizadehsani R. Machine learning-based coronary artery disease diagnosis: A comprehensive review. *Computers in Biology and Medicine*. 2019;111:103346. DOI: 10.1016/j.combiomed.2019.103346.
22. Acharya U.R., Fujita H., Sudarshan V.K., Oh S.L., Adam M., Tan J.H. et al. Automated characterization of coronary artery disease, myocardial infarction, and congestive heart failure using contourlet and shearlet transforms of electrocardiogram signal. *Knowl.-Based Syst.* 2017;132(15):156–166. DOI: 10.1016/j.knosys.2017.06.026.
23. Yang H.-H., Wu C.-L. Rough sets to help medical diagnosis – Evidence from a Taiwan's clinic. *Expert System with Applications*. 2009;36(5):9293–9298. DOI: 10.1016/j.eswa.2008.12.003.
24. Zhang Z., Shi Y., Gao G. A rough set-based multiple criteria linear programming approach for the medical diagnosis and prognosis. *Expert System with Applications*. 2009;36(5):8932–8937. DOI: 10.1016/j.eswa.2008.11.007.
25. Wang M., Chen H. Chaotic multi-swarm whale optimizer boosted support vector machine for medical diagnosis. *Applied Soft Computing*. 2020;88:105946. DOI: 10.1016/j.asoc.2019.105946.
26. Chen H.L., Yang B., Wang G., Wang S.-J., Liu J., Liu D.-Y. Support vector machine based diagnostic system for breast Cancer using swarm intelligence. *J. Med. Syst.* 2012;36(4):2505–2519. DOI: 10.1007/s10916-011-9723-0.
27. Tan K.C., Yu Q., Heng C.M., Lee T.H. Evolutionary computing for knowledge discovery in medical diagnosis. *Artif. Intell. Med.* 2003;27(2):129–154. DOI: 10.1016/S0933-3657(03)00002-2.
28. Park Y.-J., Chun S.-H., Kim B.-C. Cost-sensitive case-based reasoning using a genetic algorithm: Application to medical diagnosis. *Artif. Intell. Med.* 2011;51(2):133–145. DOI: 10.1016/j.artmed.2010.12.001.
29. Exarchos T.P., Tsiouras M.G., Exarchos C.P., Papaloukas C., Fotiadis D.I., Michalis L.K. A methodology for the automated creation of fuzzy expert systems for ischaemic and arrhythmic beat classification based on a set of rules obtained by a decision tree. *Artif. Intell. Med.* 2007;40(3):187–200. DOI: 10.1016/j.artmed.2007.04.001.
30. Mastoi Q., Wah T.Y., Raj R.G., Iqbal U. Automated diagnosis of coronary artery disease: A review and workflow. *Cardiol. Res. Pract.* 2018;2016282. DOI: 10.1155/2018/2016282.
31. Kora P., Meenakshi K., Swaraja K., Rajani A., Islam K.M. Detection of cardiac arrhythmia using fuzzy logic. *Inform. Med. Unlocked*. 2019;17:100257. DOI: 10.1016/j.imu.2019.100257.
32. Lahsasna A., Ainon R.N., Zainuddin R., Bulgiba A. Design of a fuzzy-based decision support system for coronary heart disease diagnosis. *J. Med. Syst.* 2012;36(5):3293–3306. DOI: 10.1007/s10916-012-9821-7.
33. Melin P., Miramontes I., Prado-Arechiga G. A hybrid model based on modular neural networks and fuzzy systems for classification of blood pressure and hypertension risk diagnosis. *Expert System with Applications*. 2018;107:146–164. DOI: 10.1016/j.eswa.2018.04.023.
34. Anooj P.K. Clinical decision support system: Risk level prediction of heart disease using weighted fuzzy rules. *Journal of King Saud University – Computer and Information Sciences*. 2012;24(1):27–40. DOI: 10.1016/j.jksuci.2011.09.002.
35. Горбунов И.В., Ходашинский И.А. Методы построения трехкритериальных Парето-оптимальных нечетких классификаторов. *Искусственный интеллект и принятие решений*. 2015;(2):75–87.
36. Yankovskaya A.E., Gorbunov I.V., Hodashinsky I.A. Tradeoff search methods between interpretability and accuracy of the identification fuzzy systems based on rules. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2017;27(2):243–265. DOI: 10.1134/S1054661817020134.
37. Zadeh L. Fuzzy sets. *Information and Control*. 1965;8(3):338–353. DOI: 10.1016/S0019-9958(65)90241-X.
38. Zadeh L. Knowledge representation in fuzzy logic. *IEEE Transaction and Knowledge and Data Engineering*. 1989;1(1):89–100. DOI: 10.1109/69.43406.
39. Мех М.А., Ходашинский И.А. Сравнительный анализ применения методов дифференциальной эволюции для оптимизации параметров нечетких классификаторов. *Известия Российской академии наук. Теория и системы управления*. 2017;4:65–75.
40. Ходашинский И.А., Горбунов И.В. Оптимизация параметров нечетких систем на основе модифицированного алгоритма пчелиной колонии. *Мехатроника, автоматизация, управление*. 2012;(10):15–20.
41. Ходашинский И.А., Сарин К.С. Отбор классифицирующих признаков: сравнительный анализ бинарных метаэвристик и популяционного алгоритма с адаптивной памятью. *Программирование*. 2019;(5):3–9. DOI: 10.1134/S0132347419050030.
42. Ходашинский И.А. Идентификация нечетких систем на базе алгоритма имитации отжига и методов, основанных на производных. *Информационные технологии*. 2012;(3):14–20.
43. Marateb H.R., Goudarzi S. A noninvasive method for coronary artery diseases diagnosis using a clinically-interpretable fuzzy rule-based system. *J. Res. Med. Sci.* 2015;20(3):214–223.
44. Pal D., Mandana K.M., Pal S., Sarkar D., Chakraborty C. Fuzzy expert system approach for coronary artery disease screening using clinical parameters. *Knowl.-Based Syst.* 2012;36:162–174. DOI: 10.1016/j.knosys.2012.06.013.
45. Mohammadpour R.A., Abedi S.M., Bagheri S., Ghaemian A. Fuzzy rule-based classification system for assessing coronary artery disease. *Comput. Math. Methods Med.* 2015;2015:564867. DOI: 10.1155/2015/564867.
46. Marateb H.R., Mansourian M., Faghihmani E., Amini M., Farina D. A hybrid intelligent system for diagnosing microalbuminuria in type 2 diabetes patients without having to measure urinary albumin. *Comput. Biol. Med.* 2014;45:34–42. DOI: 10.1016/j.combiomed.2013.11.006.
47. European ST-T database directory. URL: <https://physionet.org/content/edb/1.0.0/>.
48. MIT-BIH arrhythmia database. URL: <https://physionet.org/content/mitdb/1.0.0/>.
49. Wang A., An N., Chen G., Li L., Alterovitz G. Predicting hypertension without measurement: A non-invasive, questionnaire-based approach. *Expert System with Applications*. 2015;42(21):7601–7609. DOI: 10.1016/j.eswa.2015.06.012.
50. Das S., Ghosh P.K., Kar S. Hypertension diagnosis: A comparative study using fuzzy expert system and neuro fuzzy system. In: *IEEE International Conference on Fuzzy Systems*. Hyderabad: IEEE; 2013. DOI: 10.1109/FUZZ-IEEE.2013.6622434.
51. Su T.-J., Wang S.-M., Vu H.-Q., Jou J.-J., Sun C.-K. Mean arterial pressure control system using model predictive control and particle

swarm optimization. *Microsystem Technologies*. 2018;24:147–153. DOI: 10.1007/s00542-016-3212-9.

52. Sharma R., Deepak K.K., Gaur P., Joshi D. An optimal interval type-2 fuzzy logic control based closed-loop drug administration to regulate the mean arterial blood pressure. *Computer Methods and Programs Biomedicine*. 2020;185:105167. DOI: 10.1016/j.cmpb.2019.105167.

References

1. Fernandes M., Vieira S.M., Leite F., Palos C., Finkelstein S., Sousa J.M.C. Clinical Decision Support Systems for Triage in the Emergency Department using Intelligent Systems: a Review. *Artif. Intell. Med.* 2020;102:101762. DOI: 10.1016/j.artmed.2019.101762.
2. Mustaqeem A., Anwar S.M., Majid M. A modular cluster based collaborative recommender system for cardiac patients. *Artif. Intell. Med.* 2020;102:101761. DOI: 10.1016/j.artmed.2019.101761.
3. Souza-Pereira L., Pombo N., Ouhbi S., Felizardo V., Garcia N. Clinical decision support systems for chronic diseases: A systematic literature review. *Comput. Methods Program Biomed.* 2020;195:105565. DOI: 10.1016/j.cmpb.2020.105565.
4. Olakotan O.O., Yusof M.M. Evaluating the alert appropriateness of clinical decision support systems in supporting clinical workflow. *Journal Biomedical Informatics*. 2020;106:103453. DOI: 10.1016/j.jbi.2020.103453.
5. MsRae M.P., Bozkurt B., Ballantyne C.M., Sanchez X., Christodoulides N., Simmons G. et al. Cardiac ScoreCard: A diagnostic multivariate index assay system for predicting a spectrum of cardiovascular disease. *Expert Systems with Applications: An International Journal*. 2016;54:136–147. DOI: 10.1016/j.eswa.2016.01.029.
6. Thukral S., Rana V. Versatility of fuzzy logic in chronic diseases: A review. *Medical Hypotheses*. 2019;122:150–156. DOI: 10.1016/j.mehy.2018.11.017.
7. Gadaras I., Mikhailov L. An interpretable fuzzy rule-based classification methodology for medical diagnosis. *Artif. Intell. Med.* 2009;47(1):25–41. DOI: 10.1016/j.artmed.2009.05.003.
8. Mokeddem S.A. A fuzzy classification model for myocardial infarction risk assessment. *Applied Intelligens*. 2018;48:1233–1250. DOI: 10.1007/s10489-017-1102-1.
9. Nauck D., Kruse R. Obtaining interpretable fuzzy classification rules from medical data. *Artif. Intell. Med.* 1999;16(2):149–169. DOI: 10.1016/s0933-3657(98)00070-0.
10. Kalantari A., Kamsin A., Shamshirband S., Gani A., Alinejad-Rokny H., Chronopoulos A.T. Computational intelligence approaches for classification of medical data: State-of-the-art, future challenges and research directions. *Neurocomputing*. 2018;276:2–22. DOI: 10.1016/j.neucom.2017.01.126.
11. Jemal H., Kechau Z., Ayed M.B. Enhanced decision support systems in intensive care unit based on intuitionistic fuzzy sets. *Advances in Fuzzy Systems*. 2017;(5b):1–8. DOI: 10.1155/2017/7371634.
12. Pota M., Esposito M., Pietro G. Designing rule-based fuzzy systems for classification in medicine. *Knowl-Based Systems*. 2017;124(C):105–132. DOI: 10.1016/j.knsys.2017.03.006.
13. Minutolo A., Esposito M., Pietro G. A fuzzy framework for encoding uncertainty in clinical decision-making. *Knowl-Based Systems*. 2016;98:95–116. DOI: 10.1016/j.knsys.2016.01.020.
14. Ahmadi H., Gholamzadeh M., Shahmoradi L., Nilashi M., Rashvand P. Diseases diagnosis using fuzzy logic methods: A systematic and meta-analysis review. *Comput. Methods Program Biomed.* 2018;161:145–172. DOI: 10.1016/j.cmpb.2018.04.013.
15. Kour H., Manhas J., Sharma V. Usage and implementation of neuro-fuzzy systems for classification and prediction in the diagnosis of different types of medical disorders: a decade review. *Artif. Intell. Rev.* 2020;53:4651–4706. DOI: 10.1007/s10462-020-09804-x.
16. Sajadi N.A., Borzouei S., Mahjub H., Farhadian M. Diagnosis of hypothyroidism using a fuzzy rule-based expert system. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2019;7(4):519–524. DOI: 10.1016/j.cegh.2018.11.007.
17. Arji G., Ahmadi H., Nilashi M., Rashid T.A., Ahmed O.H., Aljojo N. et al. Fuzzy logic approach for infectious disease diagnosis: A methodical evaluation, literature and classification. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*. 2019;39(4):937–955. DOI: 10.1016/j.bbe.2019.09.004.
18. Kobrinskii B.A. Fuzzy in clinical medicine and the need to reflect in expert systems. *Information Technologies and Physician*. 2016;5:6–14 (In Russ.).
19. Amato F., Lopez A., Pena-Mendez E.M., Vanhara P., Hampl A., Havel J. Artificial neural networks in medical diagnosis. *J. Appl. Biomed.* 2013;11(2):47–58. DOI: 10.2478/v10136-012-0031-x.

53. Ramirez E., Melin P., Prado-Arechiga G. Hybrid model based on neural networks, type-1 and type-2 fuzzy systems for 2-lead cardiac arrhythmia classification. *Expert System with Applications*. 2019;126:295–307. DOI: 10.1016/j.eswa.2019.02.035.
54. Wolpert D., Macready W. No free lunch theorems for optimization. *IEEE Transaction Evolutionary Computation*. 1997;1(1):67–82. DOI: 10.1109/4235.585893.

20. Jiang J., Wang H., Xie J., Guo X., Guan Y., Yu Q. Medical knowledge embedding based on recursive neural network for multi-disease diagnosis. *Artif. Intell. Med.* 2020;103:101772. DOI: 10.1016/j.artmed.2019.101772.
21. Alizadehsani R. Machine learning-based coronary artery disease diagnosis: A comprehensive review. *Computers in Biology and Medicine*. 2019;111:103346. DOI: 10.1016/j.combiomed.2019.103346.
22. Acharya U.R., Fujita H., Sudarshan V.K., Oh S.L., Adam M., Tan J.H. et al. Automated characterization of coronary artery disease, myocardial infarction, and congestive heart failure using contourlet and shearlet transforms of electrocardiogram signal. *Knowl.-Based Syst.* 2017;132(15):156–166. DOI: 10.1016/j.knsys.2017.06.026.
23. Yang H.-H., Wu C.-L. Rough sets to help medical diagnosis – Evidence from a Taiwan's clinic. *Expert System with Applications*. 2009;36(5):9293–9298. DOI: 10.1016/j.eswa.2008.12.003.
24. Zhang Z., Shi Y., Gao G. A rough set-based multiple criteria linear programming approach for the medical diagnosis and prognosis. *Expert System with Applications*. 2009;36(5):8932–8937. DOI: 10.1016/j.eswa.2008.11.007.
25. Wang M., Chen H. Chaotic multi-swarm whale optimizer boosted support vector machine for medical diagnosis. *Applied Soft Computing*. 2020;88:105946. DOI: 10.1016/j.asoc.2019.105946.
26. Chen H.L., Yang B., Wang G., Wang S.-J., Liu J., Liu D.-Y. Support vector machine based diagnostic system for breast Cancer using swarm intelligence. *J. Med. Syst.* 2012;36(4):2505–2519. DOI: 10.1007/s10916-011-9723-0.
27. Tan K.C., Yu Q., Heng C.M., Lee T.H. Evolutionary computing for knowledge discovery in medical diagnosis. *Artif. Intell. Med.* 2003;27(2):129–154. DOI: 10.1016/S0933-3657(03)00002-2.
28. Park Y.-J., Chun S.-H., Kim B.-C. Cost-sensitive case-based reasoning using a genetic algorithm: Application to medical diagnosis. *Artif. Intell. Med.* 2011;51(2):133–145. DOI: 10.1016/j.artmed.2010.12.001.
29. Exarchos T.P., Tsiouras M.G., Exarchos C.P., Papaloukas C., Fotiadis D.I., Michalis L.K. A methodology for the automated creation of fuzzy expert systems for ischaemic and arrhythmic beat classification based on a set of rules obtained by a decision tree. *Artif. Intell. Med.* 2007;40(3):187–200. DOI: 10.1016/j.artmed.2007.04.001.
30. Mastoi Q., Wah T.Y., Raj R.G., Iqbal U. Automated diagnosis of coronary artery disease: A review and workflow. *Cardiol. Res. Pract.* 2018;2016282. DOI: 10.1155/2018/2016282.
31. Kora P., Meenakshi K., Swaraja K., Rajani A., Islam K.M. Detection of cardiac arrhythmia using fuzzy logic. *Inform. Med. Unlocked*. 2019;17:100257. DOI: 10.1016/j.imu.2019.100257.
32. Lahsasna A., Ainon R.N., Zainuddin R., Bulgiba A. Design of a fuzzy-based decision support system for coronary heart disease diagnosis. *J. Med. Syst.* 2012;36(5):3293–3306. DOI: 10.1007/s10916-012-9821-7.
33. Melin P., Miramontes I., Prado-Arechiga G. A hybrid model based on modular neural networks and fuzzy systems for classification of blood pressure and hypertension risk diagnosis. *Expert System with Applications*. 2018;107:146–164. DOI: 10.1016/j.eswa.2018.04.023.
34. Anooj P.K. Clinical decision support system: Risk level prediction of heart disease using weighted fuzzy rules. *Journal of King Saud University – Computer and Information Sciences*. 2012;24(1):27–40. DOI: 10.1016/j.jksuci.2011.09.002.
35. Gorbunov I.V., Hodashinsky I.A. Methods of buildings Pareto-optimal fuzzy classifiers. *Artificial Intelligence and Decision Making*. 2015;2:75–87 (In Russ.).
36. Yankovskaya A.E., Gorbunov I.V., Hodashinsky I.A. Tradeoff search methods between interpretability and accuracy of the identification fuzzy systems based on rules. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2017;27(2):243–265. DOI: 10.1134/S1054661817020134.
37. Zadeh L. Fuzzy sets. *Information and Control*. 1965;8(3):338–353. DOI: 10.1016/S0019-9958(65)90241-X.
38. Zadeh L. Knowledge representation in fuzzy logic. *IEEE Transaction and Knowledge and Data Engineering*. 1989;1(1):89–100. DOI: 10.1109/69.43406.
39. Mekh M.A., Hodashinsky I.A. Comparative analysis of the application of differential evolution methods to optimize the parameters of fuzzy

- classifiers. *Journal of Computer and Systems Sciences International*. 2017;56(4):616–626.
40. Hodashinsky I.A., Gorbunov I.V. Optimization of fuzzy system parameters using the modified bee colonies algorithm. *Mehatronika, Avtomatizacija, Upravlenie*. 2012;(10):15–20 (In Russ.).
 41. Hodashinsky I.A., Sarin K.S. Feature selection: Comparative analysis of binary metaheuristics and population based algorithm with adaptive memory. *Programming and Computer Software*. 2019;45(5):221–227. DOI: 10.1134/S0361768819050037.
 42. Hodashinsky I.A. Simulated annealing and methods based on derivatives for fuzzy systems identification. *Information Technologies*. 2012;(3):14–20 (In Russ.).
 43. Marateb H.R., Goudarzi S. A noninvasive method for coronary artery diseases diagnosis using a clinically-interpretable fuzzy rule-based system. *J. Res. Med. Sci*. 2015;20(3):214–223.
 44. Pal D., Mandana K.M., Pal S., Sarkar D., Chakraborty C. Fuzzy expert system approach for coronary artery disease screening using clinical parameters. *Knowl.-Based Syst*. 2012;36:162–174. DOI: 10.1016/j.knsys.2012.06.013.
 45. Mohammadpour R.A., Abedi S.M., Bagheri S., Ghaemian A. Fuzzy rule-based classification system for assessing coronary artery disease. *Comput. Math. Methods Med*. 2015;2015:564867. DOI: 10.1155/2015/564867.
 46. Marateb H.R., Mansourian M., Faghihmani E., Amini M., Farina D. A hybrid intelligent system for diagnosing microalbuminuria in type 2 diabetes patients without having to measure urinary albumin. *Comput. Biol. Med*. 2014;45:34–42. DOI: 10.1016/j.cmbiomed.2013.11.006.
 47. European ST-T database directory. URL: <https://physionet.org/content/edb/1.0.0/>.
 48. MIT-BIH arrhythmia database. URL: <https://physionet.org/content/mitdb/1.0.0/>.
 49. Wang A., An N., Chen G., Li L., Alterovitz G. Predicting hypertension without measurement: A non-invasive, questionnaire-based approach. *Expert System with Applications*. 2015;42(21):7601–7609. DOI: 10.1016/j.eswa.2015.06.012.
 50. Das S., Ghosh P.K., Kar S. Hypertension diagnosis: A comparative study using fuzzy expert system and neuro fuzzy system. In: IEEE International Conference on Fuzzy Systems. Hyderabad: IEEE; 2013. DOI: 10.1109/FUZZ-IEEE.2013.6622434.
 51. Su T.-J., Wang S.-M., Vu H.-Q., Jou J.-J., Sun C.-K. Mean arterial pressure control system using model predicative control and particle swarm optimization. *Microsystem Technologies*. 2018;24:147–153. DOI: 10.1007/s00542-016-3212-9.
 52. Sharma R., Deepak K.K., Gaur P., Joshi D. An optimal interval type-2 fuzzy logic control based closed-loop drug administration to regulate the mean arterial blood pressure. *Computer Methods and Programs Biomedicine*. 2020;185:105167. DOI: 10.1016/j.cmpb.2019.105167.
 53. Ramirez E., Melin P., Prado-Arechiga G. Hybrid model based on neural networks, type-1 and type-2 fuzzy systems for 2-lead cardiac arrhythmia classification. *Expert System with Applications*. 2019;126:295–307. DOI: 10.1016/j.eswa.2019.02.035.
 54. Wolpert D., Macready W. No free lunch theorems for optimization. *IEEE Transaction Evolutionary Computation*. 1997;1(1):67–82. DOI: 10.1109/4235.585893.


Сведения об авторе

Ходашинский Илья Александрович, д-р техн. наук, профессор, профессор кафедры комплексной информационной безопасности электронно-вычислительных систем, Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники. ORCID 0000-0002-9355-7638. E-mail: hodashn@rambler.ru.

 **Ходашинский Илья Александрович**, e-mail: hodashn@rambler.ru.

Information about the author

Ilya A. Hodashinsky, Dr. Sci. (Tech.), Professor, Department of Integrated Cybersecurity of Electronic Computer Systems, Tomsk State University of Control Systems and Radio-Electronics. ORCID 0000-0002-9355-7638. E-mail: hodashn@rambler.ru.

 **Ilya A. Hodashinsky**, e-mail: hodashn@rambler.ru.

Поступила 08.07.2020

Received July 08, 2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-32-38>
УДК 616.1:004.4/.9

Облачный сервис поддержки принятия решений в кардиологии на основе формализованных знаний

В.В. Грибова, М.В. Петряева, Е.А. Шалфеева

Институт автоматизации и процессов управления Дальневосточного отделения Российской академии наук, 690041, Российская Федерация, Владивосток, ул. Радио, 5

Аннотация

Статья представляет сервис поддержки принятия диагностических решений в кардиологии. Описаны общие принципы разработки и концептуальная архитектура интеллектуального сервиса, его информационные и программные компоненты. Представлены возможности проведения диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний сердца на медицинском портале облачной платформы IACPaaS.

Ключевые слова:	сервис поддержки принятия решений, онтологический подход, база терминов для кардиологии, база знаний, дистанционная диагностика сердечно-сосудистых заболеваний.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ, проекты 18-29-03131 и 19-29-01077.
Для цитирования:	Грибова В.В., Петряева М.В., Шалфеева Е.А. Облачный сервис поддержки принятия решений в кардиологии на основе формализованных знаний. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(4):32–38. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-32-38 .

Cloud decision support service in cardiology based on formalized knowledge

Valeria V. Gribova, Margarita V. Petryaeva, Elena A. Shalfeeva

Institute of Automation and Control Processes, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, 5, Radio str., Vladivostok, 690041, Russian Federation

Abstract

The paper presents the service for support of diagnostic decision-making in cardiology. The general principles for the development and conceptual architecture of smart service and its information and software components are described. The features of diagnosis and differential diagnosis of cardiac diseases on the medical portal of the IACPaaS cloud platform are presented.

Keywords:	decision support service, ontological approach, terminology base for cardiology, knowledge base, remote diagnosis of cardiovascular diseases.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. This work was supported, in part, by the Russian Foundation for Basic Research, projects 18-29-03131 and 19-29-01077.
For citation:	Gribova V.V., Petryaeva M.V., Shalfeeva E.A. Cloud decision support service in cardiology based on formalized knowledge. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(4):32–38. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-32-38 .

Грибова Валерия Викторовна, e-mail: gribova@iacp.dvo.ru.

Введение

Массовое внедрение цифровых технологий в медицину демонстрирует успешные результаты в диагностике и лечении целого ряда различных заболеваний, в том числе социально значимых [1]. Однако компьютерная поддержка практикующего врача в его повседневной деятельности остается неудовлетворительной [2, 3]. Во многих литературных источниках отмечается большое число врачебных ошибок (согласно статистике, доходящее до 30% [4]). Их причины вызваны разными субъективными и объективными факторами. Среди субъективных факторов называют ошибки врача на этапе обследования и при принятии решений: неполный анамнез, недостаточное внимание к медицинским документам, низкое качество объективного обследования и др. К объективным факторам относится, прежде всего, постоянно увеличивающееся количество критериев, которые необходимо учитывать и анализировать врачу при принятии врачебного решения, значительно превосходящее когнитивные возможности человека [5], а также недостаток времени на принятие решения. Единственным эффективным решением, которое может существенно изменить данную ситуацию, является внедрение в клиническую медицину систем поддержки принятия решений, основанных на технологиях искусственного интеллекта [3, 6].

О принципах создания интеллектуальных систем поддержки принятия решений для практической медицины

Системы поддержки принятия врачебных решений разрабатываются на протяжении нескольких десятилетий (ранее, как правило, употреблялся термин «экспертные системы»). Публикации, посвященные этим разработкам, описывают методы и особенности реализации, модель представления знаний, а также фрагменты базы знаний. Такие системы являются узкоспециализированными, например, для бронхиальной астмы, диабета, ревматических заболеваний, заболеваний брюшной полости и др. При описании сервисов, охватывающих более широкий спектр заболеваний, демонстрируется упрощенная диагностика по набору статических симптомов и процентному сравнению числа совпадений у конкретной модели пациента. Основная проблема существующих систем – недоступность баз знаний для широкого профессионального сообщества с целью их оценки и непрерывного развития, как следствие, быстрое устаревание знаний, недоверие к ним, поскольку их формируют и сопровождают программисты (инженеры знаний). В некоторых случаях удается получить доступ к демо-сервисам для пациентов, но не для врачей (примеры: <https://cardio.medaboutme.ru/>; <http://webiomed.ai/>).

Однако давно понятно, что для доверия к возможностям сервисов и внедрения в практику систем поддержки интеллектуальной деятельности врачей требуется участие множества медицинских специалистов. Нужны открытые системы, которые докажут свою возможность накапливать знания и оказывать полезную поддержку, используя их. Открытость означает свободное (возможно, продолжительное) участие заинтересованных лиц – для проверки имеющихся в системе знаний, апробации собственных знаний, их добавления или уточнения. Одна из недавних созданных открытых масштабных баз знаний (БЗ) для апробации описана в работе L. Müller и соавт. [7].

Для создания открытых облачных БЗ и интеллектуальных сервисов поддержки принятия решений предложена инфраструктура IACPaaS [8, 9]. Портал Med-IACPaaS на облачной платформе содержит БЗ и сервисы для диагностики, лечения и прогноза заболеваний (совокупно представляющие собой оцифрованные клинические рекомендации). Специалисты любого профиля медицины имеют возможность оценить на своих клинических случаях полноту или правильность знаний своего профиля, предложить свою выборку данных для дообучения БЗ (клинических рекомендаций) или формализовать свои знания с помощью средств их редактирования. Для формирования медицинских документов предоставляется единая терминологическая база – русскоязычный классификатор терминов с синонимами, позволяющий объединить (и совместить) профессиональные терминологические традиции и привычки специалистов из разных регионов и учреждений. Инфраструктура и технология основаны на онтологическом подходе [8], благодаря которому формализуемые медицинские документы – БЗ (клинических рекомендаций) – имеют семантическое представление, понятное экспертам предметной области.

Для создания интеллектуальных сервисов поддержки принятия решений по диагностике заболеваний на облачной платформе IACPaaS [9] предложены инфраструктура, основанная на онтологическом подходе, и технология их создания [8]. Каждый облачный сервис для поддержки принятия решений конструируется из информационных и программных компонентов. Информационные компоненты включают онтологии, базы данных (БД) и БЗ. Основными развиваемыми информационными компонентами являются терминологическая база – классификатор терминов, используемый при формировании медицинских документов, и БЗ по диагностике заболеваний. Все ресурсы формируются на основе соответствующих онтологий и имеют семантическое представление, понятное экспертам предметной области. Онтологии также определяют правила обработки поступающих данных о пациенте в соответствии с текущей БЗ. Одним из примеров компьютерных клинических рекомендаций по диагностике является интерпретируемая БЗ IACPaaS для диагностики заболеваний в кардиологии.

Онтология для интерпретируемой базы знаний в медицине

Онтология диагностики заболеваний соответствует современному диагностическому процессу и уровню развития медицинских знаний. Ее основные характеристики:

1. Формирование симптомокомплексов заболеваний с учетом категорий пользователей; использование референсных диапазонов для наиболее точного учета данных лабораторных и инструментальных показателей.

2. Единообразная формализация описаний хронических и острых заболеваний (их периодов развития и стадий заболевания).

3. Применение расширенного ряда значений модальности признаков («необходимый признак», «характерный для заболевания признак», «возможный признак») и шкалы факторов уверенности для уточнения роли признаков при диагностике заболеваний.

4. Учет разных вариантов представления значений признаков: точные числовые диапазоны, группировка типичных поддиапазонов, выбор направления изменения

числовых значений (тренда) или интервальных обозначений различных отклонений значений от нормы.

5. Формирование альтернативных симптомокомплексов для учета многообразия течения одних и тех же заболеваний у разных пациентов, представляющих врачебный опыт.

6. Уточнение диагнозов с учетом этиологии, патогенеза, варианта течения, степени тяжести, наличия осложнений и пр. для проведения дифференциальной диагностики заболеваний и выбора соответствующих методов лечения.

7. Определение необходимых условий заболеваний и провоцирующих факторов, роль и диагностическая ценность которых различна.

8. Выделение комплексов признаков, присущих целой группе заболеваний.

9. Определение значений характеристик, измененных воздействием событий, для учета внешних воздействий, оказываемых на организм пациента на разных этапах заболевания.

В онтологической модели диагностики симптомокомплекс заболевания состоит из комплекса жалоб и объективного исследования, комплекса лабораторных и инструментальных исследований, а также необходимых условий для симптомокомплекса. Количество симптомокомплексов определяется типом заболевания, необходимостью учета преморбидных биологических, личностных и иных факторов. Роль применения симптомокомплексов велика в силу того, что позволяет объединить диагностически ценные признаки в рамках определенного условия.

Необходимое условие для заболевания обозначает то событие, без которого заболевание не случилось бы, например: перенесенная стрептококковая инфекция – для ревматического миокардита, закупорка просвета сосудов головного мозга – для ишемического инсульта.

В комплексах жалоб и объективного исследования представлены множества признаков, изменения значений которых являются симптомами заболевания. В блоке лабораторных и инструментальных исследований чаще обозначены те признаки, которые достоверно квалифицируют заболевания и их формы.

Возможные причины заболевания представлены событиями или этиологическими факторами, которые привели или способствовали развитию заболевания. Они описываются модальностью и временными характеристиками, которые в свою очередь включают интервал до начала заболевания и продолжительность события.

Взаимосвязи типа <диагноз, [необходимое условие,_i] {симптомокомплекс_k, {признак_j, {период_l, продолжительность периода_m, диапазон значений признака_n в период}}}} позволяют описывать заболевания с учетом одной из главных сложностей диагностического процесса в медицине – необходимостью определить непрерывно развивающийся процесс (заболевание).

Количество симптомокомплексов определяется типом заболевания, необходимостью учета преморбидных биологических, личностных и иных факторов. Роль применения симптомокомплексов велика в силу того, что позволяет объединять диагностически ценные признаки в рамках определенных условий.

Онтология БЗ, представленная на метаязыке платформы IACPaaS, с помощью спецификаторов и ограничителей языка определяет правила порождения БЗ и онтологические соглашения, которые должны выполняться

при их построении, что обеспечивает синтаксическую и частично семантическую корректность формируемых знаний. Поскольку знания и данные формируются на основе соответствующих онтологий, программные онтологические компоненты не требуют изменения в ответ на обновление знаний. Качество предлагаемых сервисом решений является следствием полноты и правильности БЗ.

Для построения сервиса поддержки принятия решений в кардиологии требуется добавить в классификатор терминов специфичные для описания патологических процессов сердечно-сосудистой системы наблюдения (признаки) со всеми их детальными описаниями, областью определения значений и указанием норм значений. С их помощью и под управлением онтологии диагностики формируется «База знаний о заболеваниях сердечно-сосудистой системы».

Формирование терминологической базы

Терминологическая база для кардиологии формируется под управлением «Онтологии базы медицинского портала IACPaaS, позволяющей определить такие информационные единицы, как группы терминов, термин, группы наблюдений, группы признаков, признак (симптом), характеристика, значение [10].

База терминов включает необходимый и достаточный набор признаков, жалоб, данных объективного исследования, факторов риска и причин развития заболеваний сердца и сосудов, лабораторных и инструментальных исследований, объединяемых соответствующими группами наблюдений. Признаки (симптомы) описаны как простые (с качественными, числовыми или интервальными значениями) или как составные, включающие характеристики с аналогичными вариантами типов значений. Признаки и качественные значения признаков имеют синонимы: как абсолютные (полностью совпадают со своим значением и характерной сочетаемостью), так и относительные (частично совпадают по значению и употреблению). Группа признаков «Жалобы» включает описание признаков с развернутым представлением их разнообразных характеристик и значений, которые встречаются при большинстве кардиологических заболеваний: боль в грудной клетке, головокружение, сердцебиение, одышка, перебои в сердце, отеки и др. Пример понятия для описания симптома «Боль в грудной клетке» в онтологических терминах (признак, характеристика, значение) приведен на рисунке 1.

Группа признаков «Объективное исследование» включает полное описание методов осмотра, перкуссии, пальпации, аускультации системы кровообращения, согласно истории болезни (ИБ) пациента. Факторы риска и причины развития заболеваний описаны в соответствии со стандартным вопросником, разработанным на основе адаптированных международных методик с использованием известных шкал (SCORE) и вычисляемых индексов (индекс курения, индекс массы тела, сердечно-легочный сосудистый индекс – CAVI и др.), аналогично исследованию ЭССЕ-РФ [11]. Группа «Данные лабораторных исследований» включает описание различных общеклинических, биохимических, бактериологических, серологических исследований и исследований свертывающей системы крови, необходимых для диагностики заболеваний сердца и сосудов. В группе признаков «Данные инструментальных исследований» в формальном виде

представлены современные методы: функциональной диагностики (электрокардиография – ЭКГ, ЭКГ с функциональными пробами, суточное мониторирование ЭКГ, пульсометрия), ультразвуковой диагностики (ультразвуковое исследование сердца), рентгенологической диагностики (общая коронарная ангиография, селективная коронарография), компьютерной томографии (КТ) сердца и сосудов (последовательная КТ с проспективной ЭКГ-синхронизацией, спиральная КТ с ретроспективной

ЭКГ-синхронизацией) и др. Для количественных показателей использованы референсные значения (с учетом возраста, пола, беременности, этнических и других особенностей), что повышает информационную значимость соответствующих клинических проявлений при формировании диагностических БЗ [12, 13]. Терминологическая база является частью единого классификатора медицинских терминов, используемых при формировании клинических руководств, ИБ и персональных карт.



Рис. 1. Фрагмент представления признака «Боль в грудной клетке»
Fig. 1. Fragment of representing the symptom "Chest Pain"

Формирование базы знаний заболеваний

БЗ о заболеваниях системы кровообращения формируется в соответствии с «Онтологией знаний о диагностике заболеваний» [14], определяющей используемые в медицинской диагностике причинно-следственные связи заболеваний с динамикой внешних проявлений. Используемая онтология дает возможность медицинским экспертам формализовать знания со всеми возможными вариантами значений симптомов для каждого периода течения заболевания. Описание самого заболевания включает: код заболевания по МКБ-10, причины заболевания,

факторы риска, необходимое условие или событие, которое привело к возникновению этого заболевания, ряд различных симптомокомплексов и детализацию диагноза. Необходимость группировать различные симптомокомплексы диктуется клиническими особенностями течения заболевания у разных категорий пациентов: детей, лиц пожилого и старческого возраста, беременных женщин, спортсменов, а также встречаемостью атипичных форм болезней. Так, при инфаркте миокарда существует девять вариантов течения сердечного приступа, которые своим механизмом развития и клиническими проявлениями заметно отличаются от типичной формы (рис. 2).

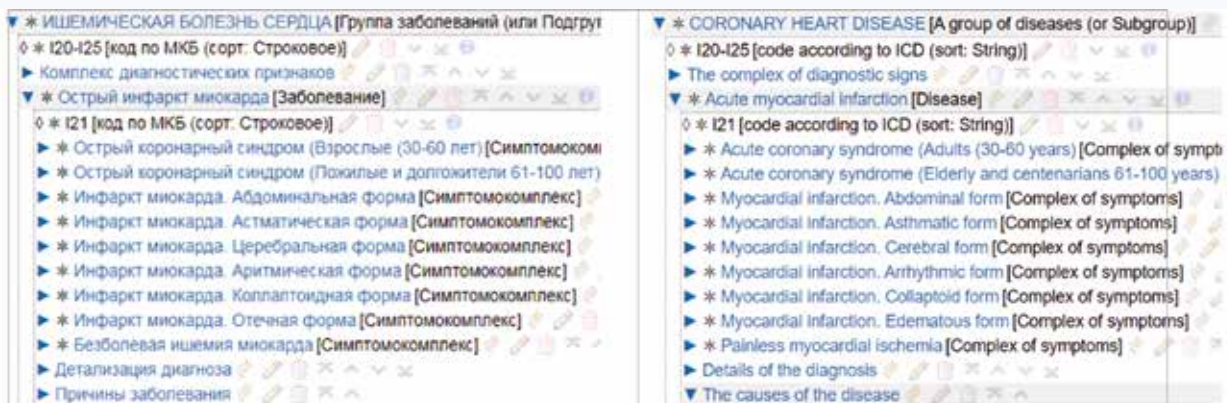


Рис. 2. Фрагмент базы знаний заболевания «Инфаркт миокарда»
Fig. 2. Fragment of the knowledge base for disease "Myocardial infarction"

Каждый симптомокомплекс состоит из описания комплекса жалоб и объективного исследования и комплекса лабораторных и инструментальных исследований, которые в свою очередь включают описание патогномичных, специфических и неспецифических признаков заболевания с определением модальности. БЗ сформирована медицинскими экспертами на основе литературных данных и врачебного опыта. По мере расширения методов диагностики она будет усовершенствоваться и дополняться.

Редактор БЗ, автоматически генерируемый по онтологии, обеспечивает порождение БЗ в соответствии с заданными правилами и контролирует выполнение онтологических соглашений. Более того, автоматически проверяется формальная полнота сформированной БЗ.

Дополнительными средствами, обеспечивающими качество знаний, является их формирование на основе единой терминологической базы, которая обеспечивает однозначную интерпретацию сформированных знаний медицинским сообществом (при этом база терминологии и наблюдений допускает синонимию). Средства платформы также имеют инструменты верификации БЗ на базе эталонных примеров, в данном случае ими выступают ИБ.

Работа сервиса поддержки принятия решений по диагностике

Сервис поддержки принятия решений по диагностике имеет следующие функциональные возможности: поиск гипотез о предварительном диагнозе пациента, проверка выставленного врачом предварительного диагноза, корректировка выставленного врачом основного диагноза при несовпадении его с компьютерным, дифференциальная диагностика заболевания внутри одной нозологии, а также подсказка врачу о необходимых исследованиях (лабораторных, инструментальных и объективных) или сведениях о пациенте, которые необходимо получить для подтверждения или опровержения некоторой рабочей гипотезы (гипотез) о заболевании. Результатом его работы является структурированный отчет.

Формат структурированного отчета о результатах диагностики, согласованный со специалистами, группирует результаты в зависимости от их важности. Он предоставляет указание на анализируемую ИБ, предложенные для нее гипотезы (одну либо более одной для сочетанной патологии), опровергнутые гипотезы и гипотезы, рассматриваемые для дальнейшего анализа (рис. 3).

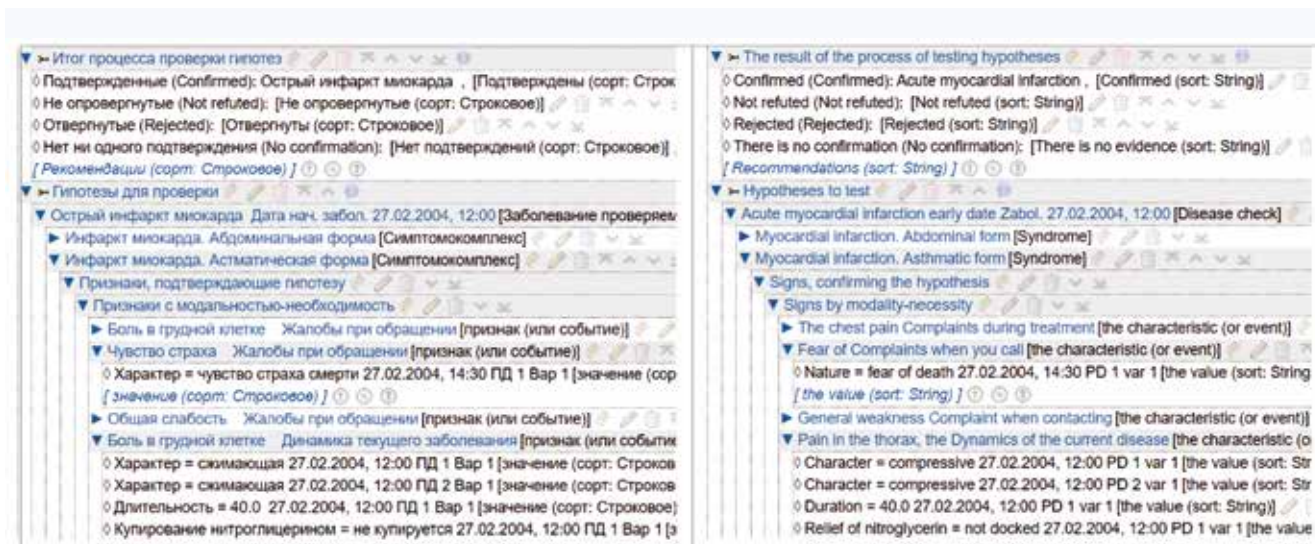


Рис. 3. Скриншот фрагмента отчета о диагностике для указанной истории болезни пациента
Fig. 3. Screenshot of a fragment of the diagnostic report for the specified patient's medical record

Работа с сервисом сводится к вводу конкретной ИБ пациента (используя предлагаемое средство для ввода ИБ с возможностью выбора видов наблюдений и их значений) или выбору ИБ из архива (по ее шифру), запуску процесса диагностики и получению результата: списка отвергнутых гипотез о заболеваниях, списка гипотез, для подтверждения которых потребуются дополнительные сведения о пациенте, и, возможно, так называемая подтвержденная гипотеза, т. е. заболевание, клинической картине которого полностью соответствует ИБ.

Для проведения дифференциальной диагностики врач указывает в ИБ пациента предполагаемое уточнение нозологии и получает результат проверки: подтверждение такого дифференциального диагноза или критику его с конструктивным объяснением недостаточности обследования или обнаруженного несоответствия, либо объяснение подтверждения диагноза.

Заключение

В работе описан онтологический подход к созданию интеллектуального сервиса поддержки принятия диагностических решений в кардиологии, его информационные и программные компоненты.

Особенностями сервиса, принципиально отличающими его от других медицинских сервисов, являются:

- реализация сервиса как системы с БЗ, которая имеет декларативное представление (семантическая сеть), отделена от программного кода сервиса, формируется по онтологии диагностики заболеваний, что соответствует современному подходу к разработке интеллектуальных систем;
- использование онтологического подхода и структурного редактора, управляемого онтологией (с несколькими типами пользовательских интерфейсов), для включения экспертов (чаще нескольких) предметной области в процесс разработки БЗ;

– облачная реализация сервиса, что при наличии Интернета делает его доступным всему заинтересованному сообществу; редактор для разработки и модификации БЗ также является облачным, это, наряду с комплексом средств проверки БЗ и ее оценивания на эталонных задачах, обеспечивает жизнеспособность системы за счет возможности постоянного совершенствования знаний экспертами предметной области;

– поддержка нескольких режимов диагностики заболеваний: поиск гипотезы о возможном заболевании (заболеваниях) с выдачей рекомендаций по дополнительному обследованию, критика гипотезы (анализ конкретного заболевания из множества поддерживаемых системой); в каждом случае пользователю выдается подробное обоснование опровергнутых гипотез, возможных гипотез о заболевании, а также описания соответствия жалоб пользователя, результатов объективного, лабораторного и инструментального исследований клинической картине заболевания;

– поддержка дифференциальной диагностики заболеваний с учетом периода развития заболеваний, возраста, а также его детализации по форме, варианту течения, степени тяжести, стадии, наличию осложнений; при

описании симптомокомплексов используются качественные нечеткие шкалы и модальность проявления признаков («необходимый признак», «характерный для заболевания признак», «возможный признак»).

Созданные для сервиса знания проходили проверку на нескольких десятках законченных ИБ (диагноз от сервиса и диагноз от лечащего врача совпадают). Время внесения данных через интерфейс сервиса: 10–20 симптомов и показателей пациента – 2–3 мин. Заполнение всей ИБ от паспортных данных и истории заболевания до лабораторных, инструментальных исследований и дневника ведения пациента – от 15 мин.

Создатели БЗ и сервиса заинтересованы в более широкой апробации знаний на ИБ и приглашают исследователей получить доступ к сервису и редактору знаний (получить можно у держателей платформы или зарегистрироваться самостоятельно). В настоящее время аналогичные сервисы созданы для ряда нозологий в офтальмологии, урологии, вирусных заболеваний (включая COVID-19 и геморрагическую лихорадку с почечным синдромом), орфанных заболеваний, заболеваний желудочно-кишечного тракта, неврологии и эндокринологии.

Литература

- Гусев А.В., Плисс М.А., Левин М.Б., Новицкий Р.Э. Тренды и прогнозы развития медицинских информационных систем в России. *Врач и информационные технологии*. 2019;(2):38–49.
- Ефименко И.В., Хорошевский В.Ф. Интеллектуальные системы поддержки принятия решений в медицине: ретроспективный обзор состояния исследований и разработок и перспективы. Материалы конференции «Открытые семантические технологии проектирования интеллектуальных систем», г. Минск. 2017;(7):251–260.
- Shahsavaran A.M., Azad Marz Abadi E., Hakimi Kalkhoran M., Jafari S., Qaranli S. Clinical decision support systems (CDSSs): State of the art review of literature. *Int. J. Med. Rev.* 2015;2:299–308.
- Makary M.A., Daniel M. Medical error – the third leading cause of death in the US. *BMJ*. 2016;353. DOI: 10.1136/bmj.i2139.
- Halford G.S., Baker R., McCredde J.E., Bain J.D. How many variables can humans process? *Psychol. Sci.* 2005;16(1):70–76.
- Кобринский Б.А. Особенности медицинских интеллектуальных систем. *Информационно-измерительные и управляющие системы*. 2013;11(5):58–64.
- Müller L., Gangadharaiyah R., Klein S.C., Perry J., Bernstein G., Nurkse D. et al. An open access medical knowledge base for community driven diagnostic decision support system development *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2019;19:93. DOI: 10.1186/s12911-019-0804-1.
- Gribova V.V., Petryaeva M.V., Okun D.B., Tarasov A.V. Software toolkit for creating intelligent systems in practical and educational medicine. Materials of “2018 3rd Russian-Pacific Conference on Computer Technology and Applications (RPC)”, 18–25 August 2018. Vladivostok: IEEE Xplore; 2018;18149153. DOI: 10.1109/RPC.2018.8482130.
- Gribova V., Kleshev A., Moskalenko P., Timchenko V., Fedorisdiev L., Shalfееva E. The IACPaaS cloud platform: Features and perspectives. Materials of “2017 Second Russia and Pacific Conference on Computer Technology and Applications (RPC)”, 25–29 September 2017. Vladivostok: IEEE Xplore; 2017:80–84. DOI: 10.1109/RPC.2017.8168073.
- Москаленко Ф.М., Окунь Д.Б., Петряева М.В. База терминов для интеллектуальных медицинских сервисов. Материалы X международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2016); под общ. ред. В.П. Колосова, 22–23 сентября 2016 г. Благовещенск: ДНЦ ФПД; 2016:155–158.
- Гусев А.В., Кузнецова Т.Ю., Корсаков И.Н. Искусственный интеллект в оценке рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. 2018;(3). URL: <http://jtelemed.ru/article/iskusstvennyj-intellekt-v-ocenke-riskov-razvitiya-serdechno-sosudistyh-zabolevanij>.
- Драпкина О.М. Информационные технологии в кардиологии. Перспективы развития. *Российский кардиологический журнал*. 2013;(4):23–27. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-4-23-27.
- Аминова Н.В., Ненастьева О.К., Беляков К.М., Боровков Н.Н. Значение и использование Интернет-технологий в кардиологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(S2):9.
- Грибова В.В., Петряева М.В., Окунь Д.Б., Шалфеева Е.А. Онтология медицинской диагностики для интеллектуальных систем поддержки принятия решений. *Онтология проектирования*. 2018;8(1):58–73. DOI: 10.18287/2223-9537-2018-8-1-58-73.
- Kobrinsky B.A. Features of medical intelligent systems. *Information-Measuring and Control Systems*. 2013;11(5):58–64 (In Russ.).
- Müller L., Gangadharaiyah R., Klein S.C., Perry J., Bernstein G., Nurkse D. et al. An open access medical knowledge base for community driven diagnostic decision support system development *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2019;19:93. DOI: 10.1186/s12911-019-0804-1.
- Gribova V.V., Petryaeva M.V., Okun D.B., Tarasov A.V. Software toolkit for creating intelligent systems in practical and educational medicine. Materials of the “2018 3rd Russian-Pacific Conference on Computer Technology and Applications (RPC)”, 18–25 August 2018. Vladivostok: IEEE Xplore; 2018;18149153. DOI: 10.1109/RPC.2018.8482130.
- Gribova V., Kleshev A., Moskalenko P., Timchenko V., Fedorisdiev L., Shalfееva E. The IACPaaS cloud platform: Features and perspectives. Materials of the “2017 Second Russia and Pacific Conference on Computer Technology and Applications (RPC)”, 25–29 September 2017. Vladivostok: IEEE Xplore; 2017:80–84. DOI: 10.1109/RPC.2017.8168073.

References

- Gusev A.V., Pliss M.A., Levin M.B., Novitsky R.E. Trends and forecasts for the development of medical information systems in Russia. *Information Technologies for the Physician*. 2019;(2):38–49 (In Russ.).
- Efimenko I.V., Khoroshevsky V.F. Intelligent decision support system in medicine: a retrospective review of the state of research and development and prospects. In: Materials of conference “Open semantic technologies for designing intelligent systems”, Minsk. 2017;(7):251–260 (In Russ.).
- Shahsavaran A.M., Azad Marz Abadi E., Hakimi Kalkhoran M., Jafari S., Qaranli S. Clinical decision support systems (CDSSs): State of the art review of literature. *Int. J. Med. Rev.* 2015;2:299–308.
- Makary M.A., Daniel M. Medical error – the third leading cause of death in the US. *BMJ*. 2016;353. DOI: 10.1136/bmj.i2139.
- Halford G.S., Baker R., McCredde J.E., Bain J.D. How many variables can humans process? *Psychol. Sci.* 2005;16(1):70–76.

10. Moskalenko P., Okun D., Petryaeva M. Terminology base for intelligent medical services. Materials of the X international scientific conference "System Analysis in Medicine" (CAM 2016); V.P. Kolosov (ed.), 22–23 September, 2016. Blagoveshchensk: DSC FPD; 2016:155–158 (In Russ.).
11. Gusev A.V., Kuznetsova T.Yu., Korsakov I.N. Artificial intelligence in assessing the risks of developing cardiovascular diseases. *Journal of Telemedicine and Electronic Health*. 2018;(3) (In Russ.). URL: <http://jtelemed.ru/article/iskusstvennyj-intellekt-v-ocenke-riskov-razvitiya-serdechno-sosudistyh-zabolevanij>.
12. Drapkina O.M. Information technologies in cardiology: Potential for further development. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;(4):23–27 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2013-4-23-27.
13. Amineva N.V., Nenastieva O.K., Belyakov K.M., Borovkov N.N. Significance and use of Internet technologies in cardiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(S2):9 (In Russ.).
14. Gribova V.V., Petryaeva M.V., Okun D.B., Shalfeeva E.A. Ontology of medical diagnostics for intelligent decision support systems. *Design Ontology*. 2018;8(1):58–73 (In Russ.). DOI: 10.18287/2223-9537-2018-8-1-58-73.

Информация о вкладе авторов

Грибова В.В. – общие принципы и концепция разработки сервиса, утверждение окончательной рукописи для публикации, полная ответственность за содержание.

Петряева М.В. – формирование информационных ресурсов для интеллектуального сервиса: базы кардиологических терминов, базы знаний о заболеваниях системы кровообращения, полная ответственность за содержание.

Шалфеева Е.А. – участие в разработке медицинского портала облачной платформы IACPaaS в роли когнитолога, полная ответственность за содержание.

Сведения об авторах

Грибова Валерия Викторовна, д-р техн. наук, заместитель директора по научной работе, научный руководитель лаборатории интеллектуальных систем, Институт автоматизации и процессов управления Дальневосточного отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9393-351X.
E-mail: gribova@iacp.dvo.ru.

Петряева Маргарита Вячеславовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория интеллектуальных систем, Институт автоматизации и процессов управления Дальневосточного отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1693-4508.
E-mail: Margarita@iacp.dvo.ru.

Шалфеева Елена Арефьевна, канд. техн. наук, старший научный сотрудник, лаборатория интеллектуальных систем, Институт автоматизации и процессов управления Дальневосточного отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0001-5536-2875.
E-mail: shalff@iacp.dvo.ru.

 **Грибова Валерия Викторовна**, e-mail: gribova@iacp.dvo.ru.

Information on author contributions

Gribova V.V. – general principles and concept of service development, final approval of the manuscript for publication, and full responsibility for the content.

Petryaeva M.V. – development of information resources for the smart service: database of cardiological terms, knowledge base on circulatory system diseases, and full responsibility for the content.


Shalfeeva E.A. – as a knowledge engineer: contribution to the development of medical portal for the IACPaaS cloud platform, and full responsibility for the content.

Information about the authors

Valeria V. Gribova, Dr. Sci. (Tech.), Deputy Director for Research, Scientific Supervisor of the Intelligent System Laboratory, Institute of Automation and Control Processes, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9393-351X.
E-mail: gribova@iacp.dvo.ru.

Margarita V. Petryaeva, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Intelligent System Laboratory, Institute of Automation and Control Processes, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1693-4508.
E-mail: Margarita@iacp.dvo.ru.

Elena A. Shalfeeva, Cand. Sci. (Tech.), Senior Research Scientist, Intelligent System Laboratory, Institute of Automation and Control Processes, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-5536-2875.
E-mail: shalff@iacp.dvo.ru.

 **Valeria V. Gribova**, e-mail: gribova@iacp.dvo.ru.

Поступила 26.06.2020

Received June 26, 2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-39-48>
УДК 616.1:004.942

Использование математических моделей в кардиологии: от формул к реальной клинической практике

**В.А. Кузнецов, Л.И. Гапон, Л.М. Малишевский, Д.С. Лобунцов,
Е.А. Дзябенко, А.М. Солдатова, Г.С. Пушкарев, В.В. Тодосийчук,
Е.И. Ярославская**

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Аннотация

Цель: разработать и внедрить 6 калькуляторов для оценки риска различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в виде мобильного приложения для iOS, Android и внешней обработки для программного продукта «1С: Медицина».

Материал и методы. В Тюменском кардиологическом научном центре Томского НИМЦ (ТКНЦ) были созданы мобильное приложение для iOS/Android и внешняя обработка для программного продукта «1С: Медицина», содержащие 6 математических моделей, разработанных и запатентованных ранее в нашем центре.

Результаты и обсуждение. Мобильное приложение увеличивает удобство работы с математическими формулами и сокращает время получения их результата. Использование 1С в качестве среды разработки дает возможность осуществлять автоматическое заполнение полей калькулятора медицинскими данными пациента, что существенно упрощает и ускоряет работу с математическими моделями.

Заключение. Разработанные мобильное приложение и внешняя обработка для 1С позволили внедрить научные разработки ТКНЦ, выраженные в виде математических формул, в реальную клиническую практику за счет увеличения скорости получения результата и частичной автоматизации процесса заполнения полей.

Ключевые слова:	трансляционная медицина, кардиология, математические модели, мобильное приложение.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Кузнецов В.А., Гапон Л.И., Малишевский Л.М., Лобунцов Д.С., Дзябенко Е.А., Солдатова А.М., Пушкарев Г.С., Тодосийчук В.В., Ярославская Е.И. Использование математических моделей в кардиологии: от формул к реальной клинической практике. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(4):39–48. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-39-48 .

Mathematical models in cardiology: From formulas to real clinical practice

Vadim A. Kuznetsov, Lyudmila I. Gapon, Lev M. Malishevskii,
Daniel S. Lobuntsov, Egor A. Dziabenko, Anna M. Soldatova,
Georgiy S. Pushkarev, Viktor V. Todosiychuk, Elena I. Yaroslavskaya

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

Abstract

Aim. To develop and implement into clinical practice six calculators of risk for various cardiovascular diseases in the form of mobile application for iOS/Android and module for the 1C: Medicine software.

Material and Methods. At the premises of Tyumen Cardiology Research Center (TCRC) of Tomsk NRMC, we developed the mobile application for iOS/Android and module for the 1C: Medicine software based on six mathematical models that were invented and patented in our center earlier.

Results and Discussion. The use of mobile application improved the convenience of working with the mathematical formulas and reduces the time for obtaining results of calculations. Implementation of 1C as a programming environment allowed to perform automatic filling out the calculator fields with medical data from individual patients, which significantly simplified and accelerated the rate of work with mathematical models.

Conclusion. The developed mobile application and external processing for 1C allowed to implement research products of TCRC in the form of mathematical formulas into real-life clinical practice. These developments contributed to speeding up the process for acquisition of results and partial automatization of filling out the form fields.

Keywords:	translational medicine, cardiology, mathematical models, mobile application.
Conflict of interest:	the authors declare do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Kuznetsov V.A., Gapon L.I., Malishevskii L.M., Lobuntsov D.S., Dziabenko E.A., Soldatova A.M., Pushkarev G.S., Todosiychuk V.V., Yaroslavskaya E.I. Mathematical models in cardiology: From formulas to real clinical practice. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(4):39–48. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-39-48 .

Введение

Одной из важнейших и актуальных задач современной кардиологии является разработка методов, позволяющих прогнозировать течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые занимают лидирующее место в структуре смертности во всем мире [1–3]. Принципиально новые возможности для решения этой задачи открывают информационные технологии. К особой группе научных разработок в этой сфере относятся предиктивные математические модели [4, 5]. С одной стороны, такие модели направлены на решение реальных проблем, с другой стороны, использование сложных математических формул затруднено в условиях повседневной клинической работы, внедрение инновационных формул и шкал в реальную клиническую практику часто сталкивается с инерционным барьером со стороны практикующих врачей [6]. В связи с этим актуальны решения, реализующие математические формулы в удобные программы для смартфона или персонального компьютера [7, 8]. Важными являются разработки по упрощению и автоматизации процесса сбора информации с возможностью автоматической загрузки необходимых показателей в формулы, что позволит уменьшить барьер для входа в реальную

клиническую практику и облегчит процесс использования математических моделей практикующим врачом.

Цель: разработать и внедрить 6 калькуляторов для оценки риска различных ССЗ в виде мобильного приложения для iOS, Android и внешней обработки для программного продукта «1С: Медицина».

Материал и методы

В Тюменском кардиологическом научном центре Томского НИМЦ были созданы мобильное приложение для iOS, Android и внешняя обработка для программного продукта «1С: Медицина», которые содержат 6 калькуляторов. В каждом калькуляторе используется математическая формула, разработанная и запатентованная нами ранее: «Способ прогнозирования риска развития артериальной гипертонии у мужчин трудоспособного возраста, работающих в условиях вахты на Крайнем Севере» [9], «Способ предсказания суперответа на сердечную ресинхронизирующую терапию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью» [10], «Способ определения 10-летнего абсолютного суммарного риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин трудоспособного возраста» [11], «Способ прогнозирования риска разви-

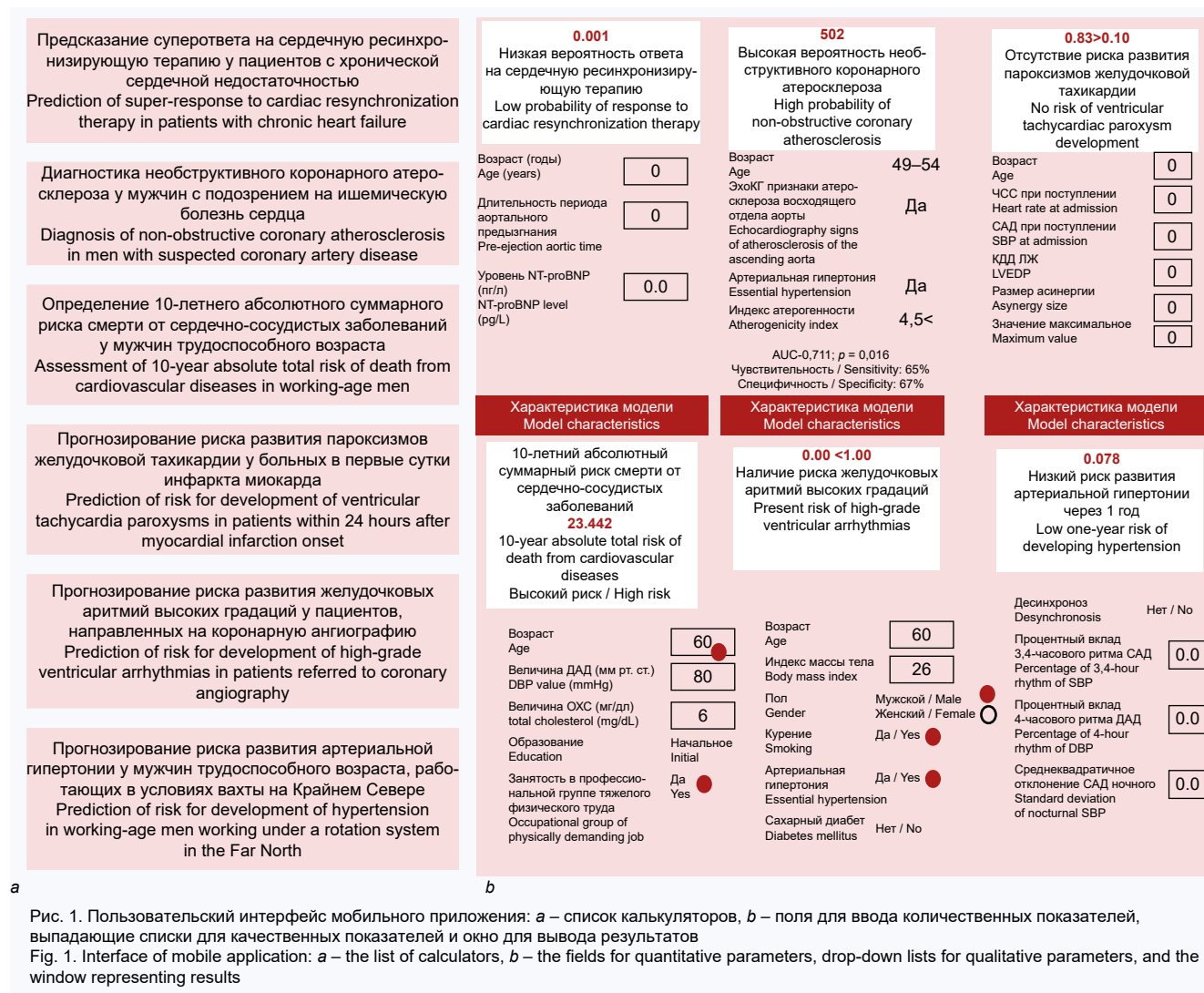
тия пароксизмов желудочковой тахикардии у больных в первые сутки инфаркта миокарда» [12], «Способ прогнозирования риска развития желудочковых аритмий высоких градаций у пациентов, направленных на коронарную ангиографию» [13], «Способ диагностики необструктивного коронарного атеросклероза у мужчин с подозрением на ишемическую болезнь сердца» [14].

Результаты и обсуждение

Пользовательский интерфейс мобильного приложения выполнен в виде главного экрана, содержащего список из 6 калькуляторов и отдельные экраны для каждого калькулятора, поля для ввода количественных показате-

лей, выпадающие списки для качественных показателей и окно для вывода результатов (рис. 1). Существенным преимуществом мобильного приложения и внешней обработки для системы 1С является то, что все используемые в разработке калькуляторы были ранее запатентованы и доказали высокую эффективность на всех этапах работы с пациентами, начиная с профилактики и ранней диагностики, заканчивая назначением и контролем проводимой терапии [15–17].

На экране калькулятора пользователь вручную вводит количественные показатели, выбирает один из вариантов для качественных показателей, и программа выводит результат расчета с заключением.



Пользовательский интерфейс внешней обработки для 1С выполнен в виде калькулятора, содержащего поля для выбора пациента в системе «1С: Медицина», выбора результатов инструментальных обследований, ввода переменных, используемых в калькуляторе, вывода результата (рис. 2).

Использование 1С в качестве среды разработки позволило реализовать функцию получения демографических, клинических, эхокардиографических и лабораторных показателей пациента из базы данных медицинской

организации с последующим автоматическим заполнением полей калькулятора. С этой целью разработанная функция выполняет поиск медицинских документов по запрограммированному алгоритму, при этом в зависимости от цели калькулятора подгружаются документы, имеющие разные даты. В системе «1С: Медицина» медицинские документы представлены в виде xml-файлов, откуда разработанная функция извлекает значения показателей, используемых в калькуляторе, и автоматически подставляет их в соответствующие поля.

Медицинская информационная система Тюменского кардиологического научного центра – SVR/Медицина. Больница, редакция 1.4 (1С: Предприятие)

Начальная страница Медицинские документы

Главное

Договоры и взаиморасчеты

Маркетинг

Медицинская организация

Нормативно-справочная информация

Регистратура

Листки нетрудоспособности

Контроль исполнения

Автоматизированная контрольная точка

Отделение

Приемное отделение

Статистика

Руководитель

Электронные

Калькулятор

Расчеты

1. Способ определения 10-летнего абсолютного суммарного риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин трудоспособного возраста

Результат

3,822

Средний риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний

Характеристика модели

Параметры

Пациент

Выбрать ЭхоКГ

Возраст (годы) 54

Образование

Начальное

Высшее или среднее

Величина ОХС (ммоль/л) 4.75

Величина ДАД (мм рт. ст.) 90.00

Занятость в профессиональной группе тяжелого физического труда

Одинокий брачный статус (в разводе, вдов или одинок)

Медицинская информационная система Тюменского кардиологического научного центра – SVR/Медицина. Больница, редакция 1.4 (1С: Предприятие)

Начальная страница Медицинские документы

Главное

Договоры и взаиморасчеты

Маркетинг

Медицинская организация

Нормативно-справочная информация

Регистратура

Листки нетрудоспособности

Контроль исполнения

Автоматизированная контрольная точка

Отделение

Приемное отделение

Статистика

Руководитель

Электронные

Калькулятор

Расчеты

1. Способ определения 10-летнего абсолютного суммарного риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин трудоспособного возраста

Результат

3,822

Средний риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний

Характеристика модели

Параметры

Пациент

Выбрать ЭхоКГ

Возраст (годы) 54

Образование

Начальное

Высшее или среднее

Величина ОХС (ммоль/л) 4.75

Величина ДАД (мм рт. ст.) 90.00

Занятость в профессиональной группе тяжелого физического труда

Одинокий брачный статус (в разводе, вдов или одинок)

1. Способ определения 10-летнего абсолютного суммарного риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин трудоспособного возраста
2. Способ диагностики неструктурного коронарного атеросклероза у мужчин с подозрением на ишемическую болезнь сердца
3. Способ прогнозирования риска пароксизмов желудочковой тахикардии у больных в первые сутки инфаркта миокарда
4. Способ прогнозирования риска развития желудочковых аритмий высоких градаций у пациентов, направленных на коронарную ангиографию
5. Способ предсказания суперответа на сердечную ресинхронизирующую терапию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью
6. Способ прогнозирования риска развития артериальной гипертензии у мужчин трудоспособного возраста, работающих в условиях вахты

Medical information system of Tomsk Cardiology Research Center – SVR/Medicine. Hospital, edition 1,4 (1C: Enterprise)

Homepage Medical documents Calculations

Calculator

Calculations

1. Approach to assess 10-year absolute total risk of death from cardiovascular diseases in working-age men

Result:

3,822

Moderate risk of death from cardiovascular diseases

Model characteristics

Parameters

Patient

Select echocardiogram

Age

Education

Elementary

Higher education of high school

Total cholesterol (mmol/L)

DBP (mmHg)

Occupational group of physically demanding job

Unmarried marital status (divorced, widowed, or single)

Calculator

Calculator

Calculations

1. Assessment of 10-year absolute total risk of death from cardiovascular diseases in working-age men

1. Assessment of 10-year absolute total risk of death from cardiovascular diseases in working-age men

2. Approach to diagnosis of non-obstructive coronary atherosclerosis in men with suspected coronary artery disease

3. Approach to predict risk of paroxysms of ventricular tachycardia in patients within 24 hours after myocardial infarction

4. Approach to prediction of risk for development of high-grade ventricular arrhythmias in patients referred to coronary angiography

5. Approach to prediction of super-response to cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure

6. Approach to prediction of risk for development of hypertension in working-age men under a rotation system in the Far North

Moderate risk of death from cardiovascular diseases

Model characteristics

Parameters

Patient

Select echocardiogram

Age

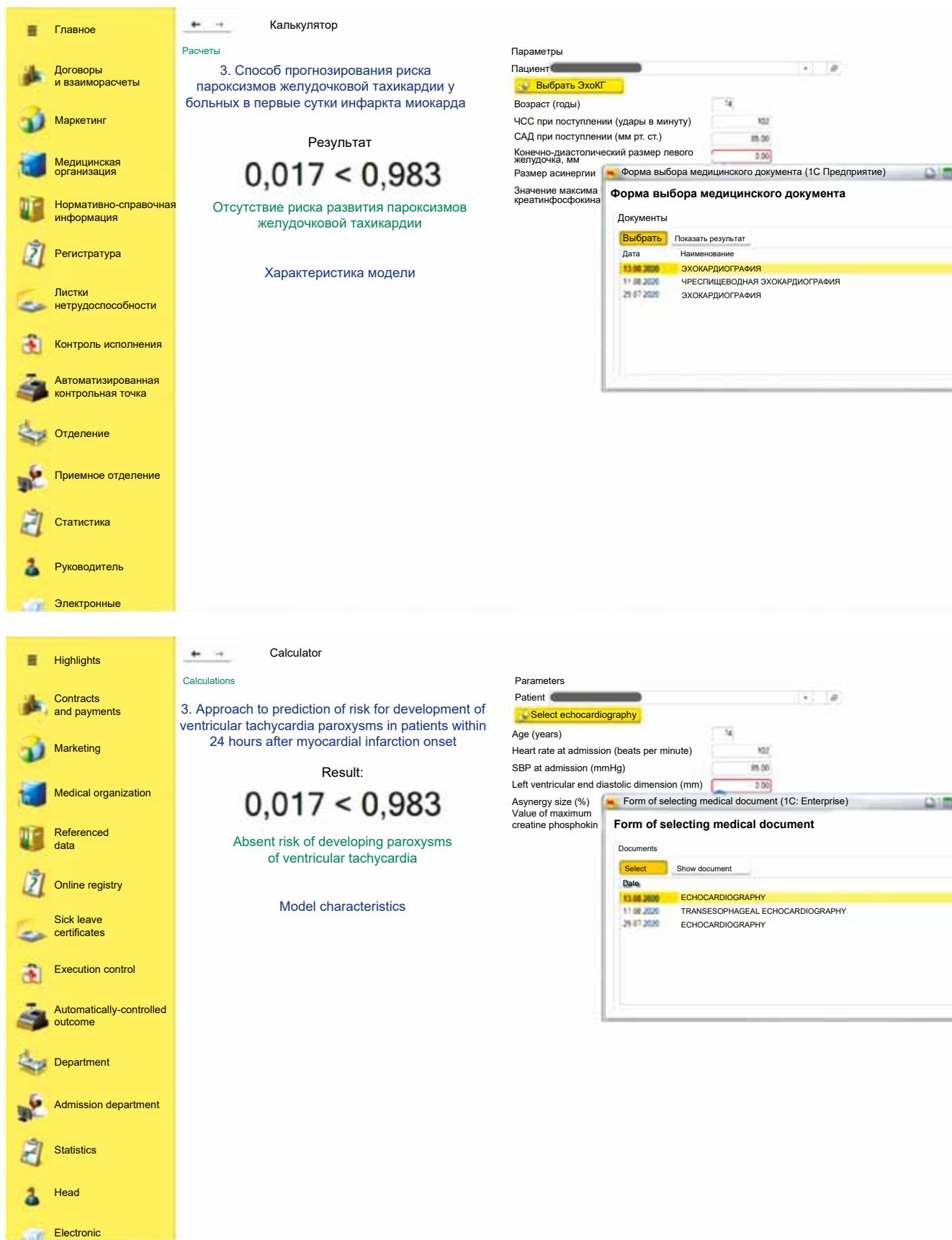


Рис. 2. Пользовательский интерфейс внешней обработки для 1С (поля для выбора пациента, выбора протокола эхокардиографического исследования, ввода переменных, используемых в калькуляторе, вывода результата)
Fig. 2. Interface of external processing module for 1C (the fields for selecting patient, choosing echocardiographic data, entering clinical variables, and window with results)

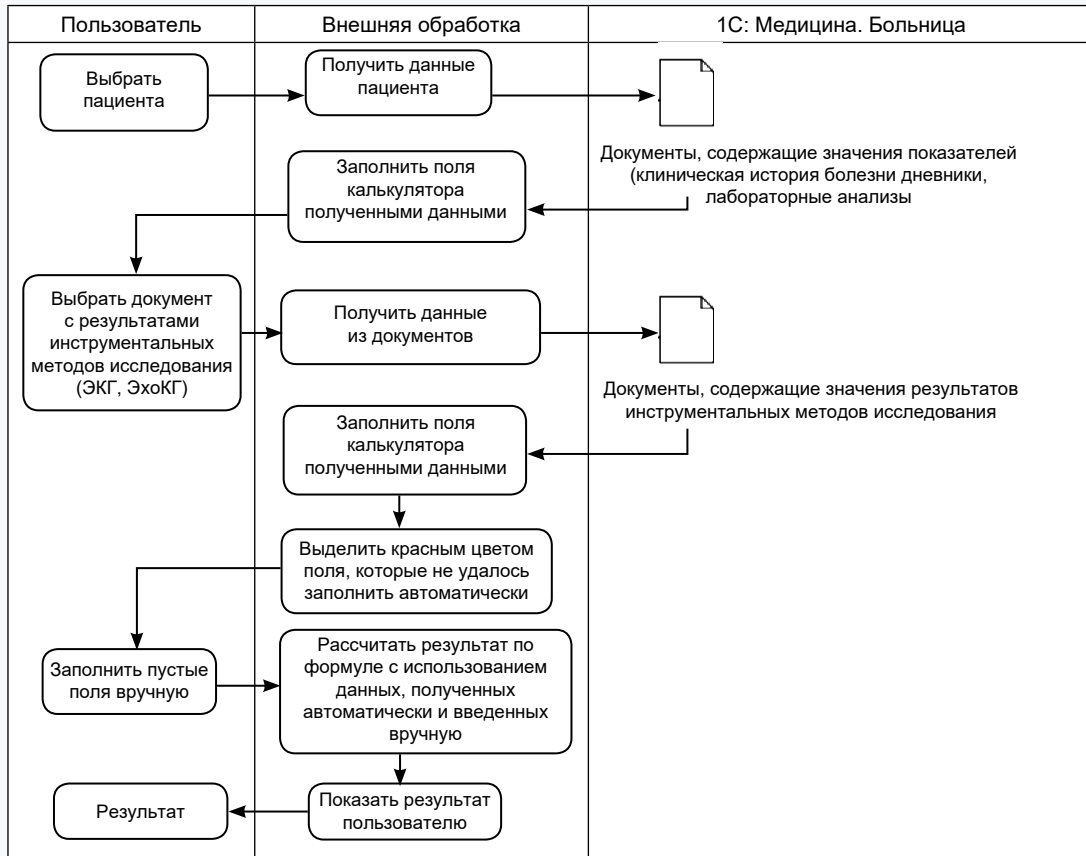


Рис. 3. Блок-схема работы калькулятора

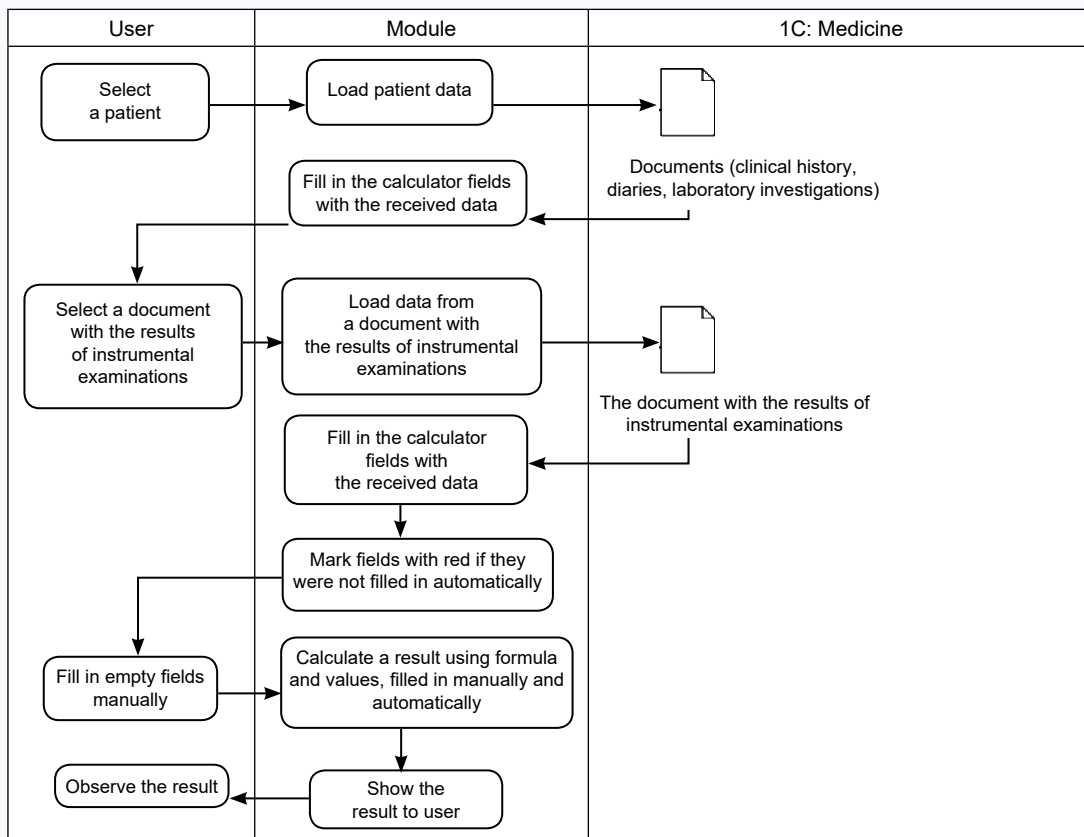


Fig. 3. The workflow of the calculator

Следует отметить, что большинство из разработанных ранее программ расчета риска при различных ССЗ требуют ручного ввода показателей для каждого отдельного пациента [18], в то время как внешняя обработка для 1С основана на автоматическом получении данных из базы «1С: Медицина», что позволяет в значительной степени упростить процесс, сократить время для получения результатов и их интерпретации.

Важно отметить, что внешняя обработка функционирует только в рамках базы данных медицинской организации, сохраняя приватность и безопасность медицинских данных пациентов.

Также была разработана функция для выделения незаполненных полей красным цветом, так как у части пациентов в системе «1С: Медицина» могут отсутствовать данные, используемые в калькуляторе. Эта функция позволяет врачу визуально выявить незаполненное поле и ввести недостающее значение вручную, что увеличивает скорость работы с модулем и снижает вероятность

ошибки. Это имеет особое значение для качественных переменных (см. рис. 1). Принцип работы разработанного калькулятора представлен на рисунке 3.

Заключение

Таким образом, нами созданы мобильное приложение для iOS, Android и внешняя обработка для системы «1С: Медицина», которые могут быть применены на любом этапе работы с пациентами, начиная с профилактики и ранней диагностики, заканчивая назначением и контролем проводимой терапии, в любом медицинском учреждении. Разработанные системы внедрены в работу Тюменского кардиологического научного центра и используются в ежедневной клинической работе. Значительным преимуществом является возможность автоматической выгрузки данных из системы «1С: Медицина», что существенно упрощает процесс и сокращает время на интерпретацию полученных результатов.

Литература

- Ralston J., Reddy K.S., Fuster V., Narula J. Cardiovascular diseases on the global agenda: The United Nations high level meeting, Sustainable Development Goals, and the way forward. *Glob. Heart.* 2016;11(4):375–379. DOI: 10.1016/j.ghheart.2016.10.029.
- Шлякто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевалде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Алиева А.С. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(11):69–82. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.
- Califf R.M. Future of personalized cardiovascular medicine. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72(25):3301–3309. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.079.
- Antman E.M., Loscalzo J. Precision medicine in cardiology. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016;13(10):591–602. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.101.
- Niederer S.A., Lumens J., Trayanova N.A. Computational models in cardiology. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019;16(2):100–111. DOI: 10.1038/s41569-018-0104-y.
- Bonner C., Fajardo M.A., Psych (Hons) B., Hui S., Stubbs R., Trevena L. Clinical Validity, Understandability, and Actionability of Online Cardiovascular Disease Risk Calculators: Systematic Review. *J. Med. Internet Res.* 2018;20(2):e29. DOI: 10.2196/jmir.8538.
- Shabaan M., Arshid K., Yaqub M., Jinchao F., Zia M.S., Boja G.R. et al. Survey: smartphone-based assessment of cardiovascular diseases using ECG and PPG analysis. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2020;20(1):177. DOI: 10.1186/s12911-020-01199-7.
- Trayanova N. From genetics to smart watches: Developments in precision cardiology. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019;16(2):72–73. DOI: 10.1038/s41569-018-0149-y.
- Ветошкин А.С., Шуркевич Н.П., Гапон Л.И., Губин Д.Г., Дьячков С.М., Пошинов Ф.А. и др. Патент RU № 2623455 С1. Способ прогнозирования риска развития артериальной гипертонии у мужчин трудоспособного возраста, работающих в условиях вахты на Крайнем Севере. Оpubл. 26.06.2017.
- Кузнецов В.А., Солдатова А.М., Криночкин Д.В., Енина Т.Н.,

- Петелина Т.И., Рычков А.Ю. и др. Патент RU № 2623487 С1. Способ предсказания суперответа на сердечную ресинхронизирующую терапию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Оpubл. 26.06.2016.
- Трубачева И.А., Пушкарев Г.С., Акимова Е.В., Кузнецов В.А., Солдатова А.М., Акимов А.М. Патент RU № 2649829 С1. Способ определения 10-летнего абсолютного суммарного риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин трудоспособного возраста. Оpubл. 04.04.2018.
- Лыкасова Е.А., Тодосийчук В.В., Кузнецов В.А., Дьячков С.М. Патент RU № 2650039 С1. Способ прогнозирования риска развития пароксизмов желудочковой тахикардии у больных в первые сутки инфаркта миокарда. Оpubл. 06.04.2018.
- Кузнецов В.А., Тодосийчук В.В., Кутрунов В.Н., Дьячков С.М. Патент RU № 103857 А. Способ прогнозирования риска развития желудочковых аритмий высоких градаций у пациентов, направленных на коронарную ангиографию. Оpubл. 08.08.2018.
- Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Горбатенко Е.А. Патент RU № 2690405 С1. Способ диагностики необструктивного коронарного атеросклероза у мужчин с подозрением на ишемическую болезнь сердца. Оpubл. 03.06.2019.
- Солдатова А.М., Кузнецов В.А., Криночкин Д.В., Енина Т.Н., Широков Н.Е. Прогнозирование суперответа на сердечную ресинхронизирующую терапию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Медицинская визуализация.* 2018;(3)49–59. DOI: 1607-0763-2018-3-49-59.
- Ярославская Е.И., Кузнецов В.А., Горбатенко Е.А. Диагностика необструктивного коронарного атеросклероза у мужчин с подозрением на ИБС. *Атеросклероз.* 2018;14(4):56–66. DOI: 10.15372/ATER20180406.
- Пушкарев Г.С., Кузнецов В.А., Акимова Е.В. Суммарный 10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин 25–64 лет г. Тюмени. *Профилактическая медицина.* 2020;1(23):77–84. DOI: 10.17116/profmed20202301177.
- Ventola C.L. Mobile devices and apps for health care professionals: Uses and benefits. *P & T.* 2014;39(5):356–364.

References

- Ralston J., Reddy K.S., Fuster V., Narula J. Cardiovascular diseases on the global agenda: The United Nations high level meeting, Sustainable Development Goals, and the way forward. *Glob. Heart.* 2016;11(4):375–379. DOI: 10.1016/j.ghheart.2016.10.029.
- Shlyakhto E.V., Zvartau N.E., Villevalde S.V., Yakovlev A.N., Soloveva A.E., Alieva A.S. et al. Cardiovascular risk management system: Pre-requisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(11):69–82 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.
- Califf R.M. Future of personalized cardiovascular medicine. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72(25):3301–3309. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.079.

- Antman E.M., Loscalzo J. Precision medicine in cardiology. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016;13(10):591–602. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.101.
- Niederer S.A., Lumens J., Trayanova N.A. Computational models in cardiology. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019;16(2):100–111. DOI: 10.1038/s41569-018-0104-y.
- Bonner C., Fajardo M.A., Psych (Hons) B., Hui S., Stubbs R., Trevena L. Clinical Validity, Understandability, and Actionability of Online Cardiovascular Disease Risk Calculators: Systematic Review. *J. Med. Internet Res.* 2018;20(2):e29. DOI: 10.2196/jmir.8538.
- Shabaan M., Arshid K., Yaqub M., Jinchao F., Zia M.S., Boja G.R. et al. Survey: smartphone-based assessment of cardiovascular diseases using ECG and PPG analysis. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2020;20(1):177. DOI: 10.1186/s12911-020-01199-7.

8. Trayanova N. From genetics to smart watches: Developments in precision cardiology. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019;16(2):72–73. DOI: 10.1038/s41569-018-0149-y.
9. Vetoshkin A.S., Shurkevich N.P., Gapon L.I., Gubin D.G., Dyachkov S.M., Poshinov F.A. et al. Patent RU No. 2623455 C1. Prediction of arterial hypertension in men of working age in the Arctic Shift. Publ. 26.06.2017 (In Russ.).
10. Kuznetsov V.A., Soldatova A.M., Krinochkin D.V., Enina T.N., Petelina T.I., Rychkov A.Yu. et al. Patent RU No. 2623487 C1. Method for prediction of super response to cardiac resynchronization therapy for patients with chronic heart failure. Publ. 26.06.2016 (In Russ.).
11. Trubacheva I.A., Pushkarev G.S., Akimova E.V., Kuznetsov V.A., Soldatova A.M., Akimov A.M. Patent RU No. 2649829 C1. Method for determining the 10-year absolute total risk of death from cardiovascular diseases in men of working age. Publ. 04.04.2018 (In Russ.).
12. Lykasova E.A., Todosiychuk V.V., Kuznetsov V.A., Dyachkov S.M. Patent RU No. 2650039 C1. Method for prediction of risk of ventricular tachycardia paroxysms development in patients in first day of myocardial infarction. Publ. 06.04.2018 (In Russ.).
13. Kuznetsov V.A., Todosiychuk V.V., Kutrunov V.N., Dyachkov S.M. Patent RU No. 103857 A. Method for prediction of high grade ventricular arrhythmias in patients undergoing coronary angiography. Publ. 08.08.2018 (In Russ.).
14. Kuznetsov V.A., Yaroslavskaya E.I., Gorbatenko E.A. Patent RU No. 2690405 C1. Method for diagnosing non-obstructive coronary atherosclerosis in men with suspected coronary heart diseases. Publ. 03.06.2019 (In Russ.).
15. Soldatova A.M., Kuznetsov V.A., Krinochkin D.V., Enina T.N., Shirokov N.E. Prediction of superresponse to cardiac resynchronization therapy in patients with congestive heart failure. *Medical Visualization.* 2018;(3):49–59 (In Russ.). DOI: 1607-0763-2018-3-49-59.
16. Yaroslavskaya E.I., Kuznetsov V.A., Gorbatenko E.A. Diagnosis of non-obstructive coronary atherosclerosis in men with suspected coronary artery disease. *Atheroscler.* 2018;14(4):56–66 (In Russ.). DOI: 10.15372/ATER20180406.
17. Pushkarev G.S., Kuznetsov V.A., Akimova E.V. Total 10-year risk of death from cardiovascular disease in 25–64 year-old men in Tyumen. *The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health.* 2020;23(1):81–88 (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed20202301177.
18. Ventola C.L. Mobile devices and apps for health care professionals: Uses and benefits. *P & T.* 2014;39(5):356–364.

Информация о вкладе авторов

Кузнецов В.А. – основная идея исследования, утверждение окончательного варианта рукописи.

Гапон Л.И. – корректировка и утверждение окончательного варианта рукописи.

Малишевский Л.М. – написание основного текста рукописи, подготовка рисунков.

Лобунцов Д.С. – разработка программного обеспечения, утверждение окончательного варианта рукописи.

Дзябенко Е.А. – разработка программного обеспечения, утверждение окончательного варианта рукописи.

Солдатова А.М. – обзор литературы по теме исследования, дизайн, написание основного текста рукописи.

Пушкарев Г.С. – обзор литературы по теме исследования, утверждение окончательного варианта рукописи.

Тодосийчук В.В. – корректировка и утверждение окончательного варианта рукописи.

Ярославская Е.И. – корректировка и утверждение окончательного варианта рукописи.

Information on author contributions

Kuznetsov V.A. – generation of study concept and final approval of manuscript for publication.

Gapon L.I. – revision of the draft and final approval of manuscript for publication.

Malishevskii L.M. – writing the main draft of manuscript and drawing the figures.

Lobuntsov D.S. – software development and final approval of manuscript for publication.

Dziabenko E.A. – software development and final approval of manuscript for publication.

Soldatova A.M. – literature review, study design, and writing the main draft of manuscript.

Pushkarev G.S. – literature review and final approval of manuscript for publication.

Todosiychuk V.V. – revision of the draft and final approval of manuscript for publication.

Yaroslavskaya E.I. – revision of the draft and final approval of manuscript for publication.

Сведения об авторах

Кузнецов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, научный консультант, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1970-2606.

E-mail: kuznets@infarkta.net

Гапон Людмила Ивановна, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, научный руководитель научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3620-0659.

E-mail: gapon@infarkta.net

Малишевский Лев Михайлович, лаборант-исследователь, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1025-3728.

E-mail: levmalishevskii@gmail.com

Лобунцов Даниил Сергеевич, лаборант-исследователь, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

E-mail: Lobunczoff@gmail.com

Дзябенко Егор Анатольевич, программист, отдел автоматизированных систем управления, Тюменский кардиологический научный

Information about the authors

Vadim A. Kuznetsov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Scientific Supervisor, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1970-2606.

E-mail: kuznets@infarkta.net

Lyudmila I. Gapon, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of Scientific Department of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3620-0659.

E-mail: gapon@infarkta.net

Lev M. Malishevskii, Research Assistant, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1025-3728.

E-mail: levmalishevskii@gmail.com

Daniel S. Lobuntsov, Research Assistant, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

E-mail: Lobunczoff@gmail.com

Egor A. Dziabenko, Programmer, Department of Automated Control Systems, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

E-mail: gorich60@gmail.com



центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

E-mail: gorich60@gmail.com.

Солдатова Анна Михайловна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-5389-0973.

E-mail: amsoldatova@mail.ru.

Пушкарев Георгий Сергеевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1555-5725.


E-mail: pushcarov@mail.ru.

Тодосийчук Виктор Викторович, д-р мед. наук, заведующий отделением функциональной диагностики; ведущий научный сотрудник, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3601-233X.

E-mail: vyt@infarkta.net.

Ярославская Елена Ильинична, д-р мед. наук, врач, отделение ультразвуковой диагностики; ведущий научный сотрудник, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1436-8853.

E-mail: yaroslavskaya@infarkta.net.

 **Малишевский Лев Михайлович**, e-mail: levmalishevskii@gmail.com.

Поступила 16.10.2020

Anna M. Soldatova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-5389-0973.

E-mail: amsoldatova@mail.ru.

Georgiy S. Pushkarev, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1555-5725.

E-mail: pushcarov@mail.ru.

Viktor V. Todosiychuk, Dr. Sci. (Med.), Head of the Functional Diagnostics Department, Senior Research Scientist, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-3601-233X.

E-mail: vyt@infarkta.net.

Elena I. Yaroslavskaya, Dr. Sci. (Med.), Ultrasound Specialist, Department of Ultrasound Diagnostics; Senior Research Scientist, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1436-8853.

E-mail: yaroslavskaya@infarkta.net.

 **Lev M. Malishevskii**, e-mail: levmalishevskii@gmail.com.

Received October 16, 2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-49-56>
УДК 616.12-005.4:616.12-008.313.2]-089.168.1-085.273.55

Антитромботическая терапия у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий после прямой реваскуляризации миокарда

М.А. Киргизова, О.Р. Эшматов, Ю.И. Богданов, Р.Е. Баталов, С.В. Попов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Цель работы: оценка клинической эффективности и безопасности назначения прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) в сравнении с варфарином в составе антитромботической терапии, а именно изучение частоты развития кровотечений и тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) после прямой реваскуляризации миокарда в сочетании с радиочастотной изоляцией легочных вен.

Материал и методы. В исследование включены 44 пациента (36 мужчин и 8 женщин) с ишемической болезнью сердца (ИБС), наличием показаний к прямой реваскуляризации миокарда, с персистирующей ($n = 33$) и длительно персистирующей формами ФП ($n = 11$). Средний возраст составил $63,5 \pm 7,8$ лет. Срок наблюдения – 24 мес.

Результаты. Одним из компонентов антитромботической терапии у 20 пациентов (48%) был варфарин, однако целевые значения международного нормализованного отношения (МНО) – нахождение в терапевтическом диапазоне более 70% времени – были достигнуты лишь у семи пациентов. Двое пациентов, принимающих варфарин без достижения целевого диапазона МНО, в течение 24 мес. перенесли острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу. На фоне приема варфарина (без регулярного контроля МНО) у одного пациента было желудочно-кишечное кровотечение, потребовавшее госпитализации и консервативной терапии, у 10 пациентов наблюдались малые кровотечения (носовые, десневые). Всем пациентам, перенесшим ТЭО и геморрагические осложнения на фоне неадекватного приема варфарина, при контрольном визите был рекомендован переход на ПОАК. Тринадцать (29%) пациентов принимали ПОАК: пять – ривароксабан 20 мг/сут, четыре – дабигатран 300 мг/сут, четыре – апиксабан 10 мг/сут. Терапия ПОАК проводилась совместно с приемом одного из дезагрегантов (аспирин либо клопидогрел). На фоне приема ПОАК наблюдались только малые кровотечения, у одного пациента из геморроидальных узлов, у четырех – носовые, не потребовавшие госпитализации, медицинского вмешательства и отмены антикоагулянтной терапии. Других нежелательных явлений на фоне приема ПОАК не было.

Заключение. На фоне приема ПОАК в составе антитромботической терапии после коронарного шунтирования (КШ) и хирургической эпикардальной радиочастотной изоляции легочных вен у больных наблюдалась меньшая частота развития ТЭО и геморрагических осложнений по сравнению с пациентами, получавшими варфарин, однако статистически значимых различий между группами не выявлено в связи с малой выборкой.

Ключевые слова:	коронарное шунтирование, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, прямые пероральные антикоагулянты, ривароксабан, апиксабан, дабигатран.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (протокол № 128 от 23.12.2014 г.).

✉ Малишевский Лев Михайлович, e-mail: levmalishevskii@gmail.com.

Для цитирования:

Киргизова М.А., Эшматов О.Р., Богданов Ю.И., Баталов Р.Е., Попов С.В. Антитромботическая терапия у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий после прямой реваскуляризации миокарда. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020;35(4):49–56. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-49-56>.

Antithrombotic therapy in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation after direct myocardial revascularization

Marina A. Kirgizova, Otabek R. Eshmatov, Yuri I. Bogdanov, Roman E. Batalov, Sergey V. Popov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Aim. To evaluate the clinical efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus warfarin as part of antithrombotic therapy (ATT), namely, to study the frequency of bleeding and thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation (AF) after direct myocardial revascularization in combination with radiofrequency isolation of pulmonary veins.

Material and Methods. A total of 44 patients (36 men) aged 44–77 years (average age of 63.5 ± 7.8 years) with coronary heart disease, indications for direct myocardial revascularization, and AF were included in the study from 2014 to 2016. The observation period was 24 months.

Results. Warfarin was one of the components of ATT in 20 patients (48%). However, the target values of international normalized ratio (INR) within the therapeutic range for over 70% of the time were achieved only in seven patients. Two patients who were taking warfarin without achieving target INR values for 24 months suffered from ischemic stroke. One patient taking warfarin (without regular INR control) had gastrointestinal bleeding requiring hospitalization and conservative therapy; ten patients had minor bleedings (nasal and gingival bleeding). All patients, who suffered from thromboembolic and hemorrhagic complications and had inadequate warfarin intake, were recommended to switch to direct oral anticoagulants (DOAC). Thirteen patients (29%) were administered with DOAC: five patients took rivaroxaban 20 mg/day, four patients took dabigatran 300 mg/day, and four patients took apixaban 10 mg/day. DOAC therapy was administered in combination with one of the antiplatelet drugs (aspirin or clopidogrel). In the case of DOAC administration, only minor bleedings were observed: one patient had hemorrhoidal bleeding and four patients had nasal bleedings, which did not require hospitalization, medical intervention, or suspension of anticoagulant therapy. There were no other adverse events in patients taking DOAC.

Conclusions. Patients administered with DOAC as a part of antithrombotic therapy after coronary bypass surgery and surgical epicardial radiofrequency isolation of the pulmonary veins had lower incidence rates of thromboembolic and hemorrhagic complications compared with the rates in patients taking warfarin. However, no statistically significant differences were found between the groups due to the small sample size.

Keywords: coronary bypass surgery, atrial fibrillation, ischemic heart disease, direct oral anticoagulants.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Adherence to ethical standards: informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute of Tomsk NRMС (protocol No. 128 from 23.12.2014).

For citation: Kirgizova M.A., Eshmatov O.R., Bogdanov Yu.I., Batalov R.E., Popov S.V. Antithrombotic therapy in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation after direct myocardial revascularization. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(4):49–56. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-49-56>.

Введение

Заболеваемость фибрилляцией предсердий (ФП) составляет приблизительно 3% у взрослых в возрасте 20 лет и старше [1] с большей распространенностью у пожилых людей [2], а также при наличии ассоциированных состояний, включая гипертоническую болезнь (ГБ), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), ишемическую болезнь сердца (ИБС). Распространенность ФП среди пациентов, направленных на операцию коронарного шунтирования (КШ), составляет 6,1%, что в абсолютных цифрах исчисляется десятками тысяч пациентов [1]. После прямой реваскуляризации миокарда у части пациентов регистрируется ФП, при этом она может быть вновь возникшей либо диагностированной ранее, до проведения оперативного лечения. В любом случае пациентам с ФП рекомендуется оценка риска тромбэмболических осложнений (ТЭО) по шкале CHA₂DS₂-VASc, и при риске > 2 баллов у мужчин и > 3 баллов у женщин показано назначение антикоагулянтной терапии [3].

Важным аспектом лечения пациентов с ФП после КШ является назначение антиагрегантов в комбинации с антикоагулянтной терапией, при этом зачастую сложно найти баланс между необходимостью профилактики тромбозов и риском геморрагических осложнений. Как известно, состояние шунтов в раннем послеоперационном периоде – один из важных факторов, определяющих исходы КШ. Доказано, что от 3 до 12% венозных шунтов окклюдуются в течение первого месяца после аортокоронарного шунтирования (АКШ) [4, 5]. При этом одной из основных причин смерти больных, имеющих исходно тяжелые поражения коронарных артерий, является острая сердечная недостаточность, обусловленная острым инфарктом миокарда (ОИМ) в результате острого тромбоза шунтов [4, 5]. В этой связи прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) после проведенного КШ чрезвычайно важен для пациента, поскольку он значительно улучшает проходимость аутовенозных шунтов, особенно в первый год после операции [4]. Терапия АСК рекомендуется как средство вторичной профилактики для всех пациентов с ИБС, в том числе для пациентов, перенесших КШ (доказанность: класс I, уровень A). Вместе с тем, по данным разных авторов, количество лиц, резистентных к аспирину, колеблется от 5 до 60% [6, 7]. Известно, что антиагрегационная способность АСК после КШ может нарушаться у больных из-за снижения абсорбции препарата, развивающегося лекарственного взаимодействия, системного воспаления, увеличения количества тромбоцитов и факторов, способных увеличивать риск окклюзии аутовенозных шунтов [7].

Активно обсуждается вопрос целесообразности назначения двойной антитромботической терапии (ДААТ) после КШ. По данным метаанализа Y. Wang (2015), в который вошли результаты 15 исследований ($n = 31365$), продемонстрирована эффективность ДААТ после КШ у пациентов со стабильной ИБС, прием ДАТТ уменьшает риск развития окклюзии венозного шунта, в то время как подобная зависимость не была характерна для артериальных трансплантатов [8].

Согласно Европейским рекомендациям («Двойная антитромботическая терапия при ишемической болезни сердца, обновленная версия 2017 года»), пациентам со стабильной ИБС после АКШ показана терапия одним антиагрегантом (АСК или ингибитор P2Y₁₂ рецепторов). Не рекомендовано рутинно назначать ДАТТ после операции

с целью снижения вероятности окклюзии венозных шунтов, учитывая отсутствие доказательств преимущества в выживании или в снижении ТЭО при приеме ДАТТ у пациентов со стабильной ИБС [3].

Внедрение в повседневную клиническую практику прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) для предупреждения профилактики ТЭО у пациентов с неклапанной ФП открывает новые перспективы безопасного ведения пациентов с антиагрегантной и антикоагулянтной терапией у пациентов с ИБС и ФП после реваскуляризации миокарда [1, 2]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по антитромботической терапии для профилактики ТЭО у пациентов с ФП после КШ предпочтение экспертами отдается ПОАК. При этом АСК в дозе 75–100 мг/сут может рассматриваться в дополнение к длительной антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП при низком риске кровотечения, ИМ в анамнезе и высоком риске рецидивирующих ишемических событий [3]. Однако эффективность и безопасность двойной терапии аспирином и ПОАК после операции КШ неопределенна, так как крупные проспективные исследования не проводились.

Важно отметить, что опубликованы результаты ряда международных исследований (PIONEER AF, REDUAL PCI, AUGUSTUS), где доказана безопасность и эффективность ПОАК в качестве компонента ДААТ или тройной антитромботической терапии у пациентов с ФП и ИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [2, 3]. В то же время результаты исследований по применению ПОАК у пациентов с ИБС и ФП после КШ пока не опубликованы. Остается нерешенным вопрос безопасности и эффективности использования ПОАК у данной когорты пациентов.

Цель работы: оценка клинической эффективности и безопасности назначения ПОАК в составе антитромботической терапии в сравнении с варфарином, а именно изучение частоты развития кровотечений и ТЭО у пациентов с ФП после прямой реваскуляризации миокарда в сочетании с радиочастотной изоляцией легочных вен.

Материал и методы

В исследование за период с 2014 по 2016 г. включены 44 пациента (36 мужчин и 8 женщин) с ИБС и показаниями к реваскуляризации миокарда, с персистирующей ($n = 33$) и длительно персистирующей формами ФП ($n = 11$). Средний возраст составил $63,5 \pm 7,8$ лет. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Проведенное пилотное исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, протокол № 128 от 23 декабря 2014 г. Включенные в исследование пациенты подписали информированное согласие на участие в нем.

Критерии включения в исследование: ИБС с документированной персистирующей либо длительно персистирующей формой ФП, наличие показаний для проведения прямой реваскуляризации, согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: противопоказания для проведения прямой реваскуляризации и радиочастотной изоляции легочных вен, отказ пациента от операции, анев-

ризма левого желудочка (ЛЖ), клапанное поражение, фракция выброса ЛЖ менее 40%, острый коронарный синдром, наличие тромба в ушке левого предсердия (ЛП), противопоказания к приему антикоагулянтов, тяжелые психические расстройства, которые могли повлиять на режим приема и дозирования антикоагулянтной терапии.

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients included in the study

Показатели Parameters	Значения Values
Возраст, лет, $M \pm SD$ Age, years, $M \pm SD$	63,5 \pm 7,8
Персистирующая форма ФП, n (%) Persistent AF, n (%)	33 (75)
Длительно персистирующая форма ФП, n (%) Long-standing persistent AF, n (%)	11 (25)
CHA2DS2-VASc, баллы, $M \pm SD$ CHA2DS2-VASc, points, $M \pm SD$	3,8 \pm 1,1
HAS-BLED, баллы, $M \pm SD$ HAS-BLED, points, $M \pm SD$	2,1 \pm 0,7
Фракция выброса левого желудочка, %, $M \pm SD$ Left ventricular ejection fraction in B-mode, %, $M \pm SD$	59 \pm 6,5
Размер левого предсердия, мм, $M \pm SD$ Left atrial size, mm, $M \pm SD$	43,7 \pm 3,5
Предшествующий анамнез: ПИКС / ЧКВ, n (%) Previous history: Postinfarction atherosclerosis/PCI, n (%)	23/10 (52/22)
ХСН ФК по NYHA I/II/III/IV, n (%) CHF FC NYHA I/II/III/IV, n (%)	8/28/8/0 (18/64/18/0)
Объем поражения коронарного русла Syntax, баллы, $M \pm SD$ Coronary lesion volume Syntax, points, $M \pm SD$	27,1 \pm 3,5
Euroscore, баллы, $M \pm SD$ Euroscore, points, $M \pm SD$	2,1 \pm 1,0
Предшествующий анамнез: Язвенная болезнь желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки / желудочно-кишечное кровотечение, n (%) Previous history: Gastric and duodenal ulcer/gastrointestinal bleeding, n (%)	5/2 (11/4)

Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс.

Note: AF – atrial fibrillation, CHD – coronary heart disease, PCI – percutaneous coronary intervention, CHF – chronic heart failure, FC – functional class.

Первичное обследование включало: клинический осмотр, стандартные лабораторные тесты, электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, эхокардиографию (ЭхоКГ), чреспищеводную ЭхоКГ и коронарографию. Все пациенты получали антиаритмическую терапию на догоспитальном этапе. Учитывая наличие структурной патологии сердца, пациенты преимущественно принимали антиаритмические препараты III класса – амиодарон ($n = 39$; 89%), соталол ($n = 5$; 11%), однако на фоне приема антиаритмической терапии у всех пациентов сохранялись пароксизмы ФП.

При поступлении в стационар пациенты предъявляли жалобы на приступы учащенного неритмичного сердцебиения ($n = 40$; 93%), давящие боли за грудиной ($n = 44$; 100%), одышку инспираторного характера ($n = 42$; 96%), кашель ($n = 4$; 9%). Были пациенты ($n = 3$; 7%), которые не ощущали субъективно аритмии, и ФП была выявлена при плановой регистрации ЭКГ. Для объективной оцен-

ки и систематического анализа жалоб пациентов была использована балльная оценка выраженности симптомов аритмии по шкале EHRA (European Heart Rhythm Association), средний балл по этой шкале составил 2,3 \pm 0,5.

По данным коронарографии, проведенной перед реваскуляризацией, среднее количество пораженных артерий было 2,7 \pm 0,6. Средний балл по шкале Syntax равнялся 27,1 \pm 3,5, продолжительность аритмологического анамнеза до вмешательства составила 3,1 \pm 2,1 года, а стаж ИБС – 8,4 \pm 1,3 года. Ранее перенесли ОИМ 23 пациента (52%), при этом у 22 пациентов в анамнезе были ЧКВ. Преобладали пациенты с клинически значимой ХСН II и более функционального класса (82%).

Всем пациентам выполнена прямая реваскуляризация миокарда и эпикардальная биполярная радиочастотная изоляция легочных вен и крыши ЛП с использованием биполярных электродов Atricure Isolator Synergy OLL2 (USA) и окклюзии ушка ЛП (перевязка ушка ЛП для предотвращения образования тромбов).

Для стратификации риска возникновения инсульта у пациентов с ФП использовалась шкала CHA2DS2-VASc (в среднем 3,8 \pm 1,1), риска кровотечения – HAS-BLED (в среднем 2,1 \pm 0,7). Таким образом, преобладали пациенты с высоким риском ТЭО, превышающим потенциальный риск кровотечения. Пациенты были с сохранной либо умеренно сниженной фракцией выброса ЛЖ (59 \pm 6,5%), средний размер ЛП составлял 43,7 \pm 3,5 мм, по данным ЭхоКГ и чреспищеводного ЭхоКГ, у пациентов на момент включения в исследование внутрисердечного тромбоза не выявлено.

Контрольное обследование, осуществленное через 12 и 24 мес. после выписки из стационара, прошли 40 пациентов (91%). Во время визита оценивался сердечный ритм по ЭКГ и 24-часовому холтеровскому мониторингу ЭКГ, проводился анализ медицинской документации, анализ записей ЭКГ за текущий период наблюдения.

В качестве конечных точек определены следующие события:

1. Кровотечения (любые кровотечения, возникшие после включения пациента в исследование).
2. ТЭО: инсульт, системная эмболия или транзиторная ишемическая атака, подтвержденные данными медицинской документации.
3. Смерть от всех причин.

Для статистической обработки использовали пакет прикладных программ STATISTICA for Windows ver. 10.0. Результаты представлены абсолютными числами, средними значениями и процентными соотношениями. Сравнение качественных параметров оценивали при помощи метода хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На госпитальном этапе рецидивы ФП в раннем послеоперационном периоде зарегистрированы у 24 пациентов (40%). Проведение электроимпульсной терапии потребовалось троим пациентам. В остальных случаях синусовый ритм был восстановлен медикаментозно.

Осложнение в виде кровотечения в раннем послеоперационном периоде на фоне терапии гепарином зарегистрировано у двух пациентов (4%), что потребовало ревизии в первые сутки после операции и переливания свежзамороженной плазмы. Источником кровотечения

являлась коллатераль левой внутренней грудной артерии. Периоперационных ИМ не было.

Медикаментозная терапия после операции КШ включала стандартное послеоперационное лечение ИБС и назначение антиаритмических препаратов (III класса) сразу после экстубации пациентов. После операции проводилась терапия нефракционированным гепарином, через сутки наблюдения пациентам назначалась пероральная антикоагулянтная терапия. Выбор антикоагулянта осуществлялся лечащим врачом, при этом учитывалась как коморбидность больного, так и предполагаемая комплаентность пациента, его предпочтения в отношении цены препарата и кратности приема, а также возможность контроля международного нормализованного отношения (МНО) амбулаторно. При применении варфарина парентеральное введение гепарина прекращалось сразу после достижения МНО 2,0. Учитывая высокий риск ТЭО (по шкале CHA2DS2-VASc в среднем, $3,8 \pm 1,1$), всем пациентам после операции назначались антикоагулянты на неопределенно долгий срок.

Пациенты были разделены на 2 группы: принимающие варфарин – группа 1, принимающие ПОАК – группа 2. В таблице 2 представлена клиничко-anamnestическая характеристика пациентов; статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Таблица 2. Клиничко-anamnestическая характеристика пациентов, принимающих варфарин (группа 1) и прямые оральные антикоагулянты (группа 2)

Table 2. Clinical and anamnestic characteristics of patients taking warfarin and direct oral anticoagulants

Показатели Parameters	Группа 1 Group 1 (n = 21)	Группа 2 Group 2 (n = 13)	p
Возраст, лет, $M \pm SD$ Age, years, $M \pm SD$	62,3 \pm 8,2	65,3 \pm 7,2	0,19
Персистирующая форма ФП, n (%) Persistent AF, n (%)	18 (86)	9 (69)	0,45
Длительно персистирующая форма ФП Long-standing persistent AF	3 (14)	4 (31)	0,30
CHA2DS2-VASc, баллы, $M \pm SD$ CHA2DS2-VASc, points, $M \pm SD$	3,8 \pm 1,1	3,7 \pm 1,1	0,96
HAS-BLED, баллы, $M \pm SD$ HAS-BLED, points, $M \pm SD$	2,0 \pm 0,7	2,1 \pm 0,7	0,84
Фракция выброса левого желудочка, % Left ventricular ejection fraction in B-mode, %, $M \pm SD$	58,2 \pm 10,8	60,3 \pm 6,7	0,84
Размер левого предсердия, мм, Left atrial size, mm, $M \pm SD$	43,7 \pm 3,5	45,6 \pm 5,5	0,82
Предшествующий анамнез: ПКИС / ЧКВ, n (%) Previous history: Postinfarction cardiosclerosis/PCI, n (%)	9/3 (43/14)	10/4 (76/30)	0,23/0,30
ХСН ФК по NYHA I/II/III/IV CHF FC NYHA I/II/III/IV	8/10/3/0 (38/48/14/0)	4/7/2/0 (31/54/15/0)	0,52/0,53/0,64/-
Объем поражения коронарного русла Syntax, балл, $M \pm SD$ Coronary lesion volume Syntax, points, $M \pm SD$	27,1 \pm 3,5	26,9 \pm 4,3	0,25
Euroscore, баллы, $M \pm SD$ Euroscore, points, $M \pm SD$	2,0 \pm 0,9	2,1 \pm 0,9	0,84
Предшествующий анамнез: Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки / желудочно-кишечное кровотечение Previous history Gastric and duodenal ulcer/gastrointestinal bleeding	1/0 (5/-)	1/1 (7/7)	0,63/-

Через 12 и 24 мес. после включения в исследование путем телефонного интервью пациентов либо их родственников установлен жизненный статус (жив/умер) 44 пациентов (100%). Летальных случаев не зарегистрировано в течение 12 мес. наблюдения, через 24 мес. после операции умерли два пациента (причина одного летального исхода – ОИМ, второго – рак предстательной железы с множественным метастазированием).

Через 12 мес. после вмешательства синусовый ритм сохранился у 35 пациентов (79%), через 24 мес. только у 10 больных (23%) после КШ и хирургической эпикардальной радиочастотной изоляции легочных вен и крыши ЛП не было зарегистрировано пароксизмов ФП.

Все пациенты получали антикоагулянты для профилактики ТЭО: варфарин или ПОАК (ривароксабан, дабигатран, апиксабан). Пациентам, принимавшим варфарин, на момент выписки из стационара подобрана оптимальная доза препарата, рекомендован контроль МНО 1 раз в 4 нед. амбулаторно, целевой уровень МНО – 2,0–2,5.

В течение периода наблюдения антикоагулянтную терапию принимали 34 пациента (77%). Десять пациентов после выписки отказались принимать варфарин в связи с невозможностью контроля МНО, ПОАК – в связи с финансовыми ограничениями, продолжили принимать ДАТТ (аспирин и клопидогрел).

У одного больного на фоне двойной дезагрегантной терапии было желудочно-кишечное кровотечение, не потребовавшее хирургического вмешательства и гемотрансфузии.

Одним из компонентов антитромботической терапии у 20 пациентов (48%) был варфарин, однако целевые значения МНО (нахождение в терапевтическом диапазоне более 70% времени) были достигнуты лишь у семи пациентов.

Двое пациентов, принимающих варфарин без достижения целевого диапазона МНО, в течение 24 мес. перенесли острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу. На фоне приема варфарина (без регулярного контроля МНО) у одного пациента было желудочно-кишечное кровотечение, потребовавшее госпитализации и консервативной терапии (без хирургического вмешательства и гемотрансфузии). У 10 пациентов наблюдались малые кровотечения (носовые, десневые), не потребовавшие отмены препарата.

Всем больным, перенесшим ТЭО и геморрагические осложнения на фоне неадекватного приема варфарина, при контрольном визите был рекомендован переход на ПОАК, в дальнейшем два пациента принимали дабигатран 300 мг/сут, один – ксарелто 20 мг/сут. Тринадцать (29%) пациентов принимали ПОАК: пять – ривароксабан 20 мг/сут, четыре – дабигатран 300 мг/сут, четыре – апиксабан 10 мг/сут. Терапия ПОАК проводилась совместно с приемом одного из дезагрегантов (аспирин либо клопидогрел).

На фоне приема дабигатрана у одного больного наблюдалось кишечное кровотечение (геморроидальное) на фоне хронического геморроя, не потребовавшее хирургического вмешательства. Других нежелательных явлений на фоне приема ПОАК не было. Тринадцать пациентов продолжили принимать ПОАК в течение 24 мес. после операции, у шести из них проведено интервенционное лечение ФП, чреспищеводная ЭхоКГ, по результатам которой данных за внутрисердечный тромбоз не выявлено.

Частота развития конечных точек у пациентов, принимающих варфарин (группа 1) и ПОАК (группа 2), представлена в таблице 3.

Таблица 3. Частота развития конечных точек, *n* (%)

Table 3. Endpoint development frequency, *n* (%)

Показатели Parameters	Группа 1 Group 1 (<i>n</i> = 21)	Группа 2 Group 2 (<i>n</i> = 13)	<i>p</i>
ОНМК ACA	2 (9)	0	0,41
Тромбоз ЛП LA thrombosis	0	0	–
Кровотечения малые, большие Bleedings minor major	10 (48), 1 (5)	5 (38), 0 (0)	0,58 –
Смерть в течение 12 мес. Death within 12 months	0	0	–
Смерть в течение 24 мес. Death within 24 months	1 (5)	0	0,62

Примечание: *p* – сравнение между группами 1 и 2, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЛП – левое предсердие.

Note: *p* – *p*-value for comparison of groups 1 and 2. ACA – acute cerebrovascular accident, LA – left atrium.

Обсуждение

В работе исследована проблема антикоагулянтной терапии после хирургического лечения ИБС в сочетании с эпикардиальной биполярной радиочастотной изоляцией легочных вен и крыши ЛП, ушивания его ушка. Особенную опасность в хирургической практике представляют такие коморбидные заболевания сердечно-сосудистой системы, как сочетание ИБС и ФП. В условиях тахикардии наиболее уязвимыми оказываются пациенты с нарушением коронарного кровоснабжения. Частота встречаемости таких пациентов достигает 34,5% [2]. Известно, что ФП, как и любое другое хроническое заболевание, прогрессирует со временем от пароксизмальной формы к персистирующей и далее к длительно персистирующей, при этом риск возникновения ТЭО остается одинаковым, независимо от формы аритмии [1, 2].

В клинической практике хирургическая резекция или ушивание ушка ЛП выполняется как сопутствующая процедура во время операции на открытом сердце, а в последнее время – в сочетании с хирургической аблацией ФП. При этом остаточный поток в ушке ЛП или неполное его удаление могут увеличивать риск инсульта [9]. Единственное рандомизированное исследование, результаты которого были опубликованы в 2015 г., было посвящено оценке роли сочетанного хирургического вмешательства по поводу ФП и изоляции ушка ЛП. Оно не показало убедительных преимуществ изоляции ушка ЛП в плане профилактики инсульта в группе пациентов, перенесших хирургическое лечение ФП [10]. После хирургической окклюзии или иссечения ушка ЛП для профилактики инсульта у пациентов с повышенным риском рекомендуется продолжение антикоагулянтной терапии, I V [10, 11].

В настоящее время в качестве пероральных антикоагулянтов доступны антагонисты витамина К и ПОАК (ингибиторы X-фактора и ингибитор тромбина). Ан-

тагонисты витамина К являются одними из основных препаратов для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий, прием данных препаратов снижает относительный риск развития ишемического инсульта на 67% [12]. Однако терапия варфарином сопряжена с рядом трудностей: он обладает непредсказуемой фармакокинетикой и фармакодинамикой вследствие как генетических особенностей пациентов, так и специфики его лекарственного метаболизма, требует постоянного лабораторного контроля и имеет длительное время до развития эффекта [13]. Инсульт во многих случаях развивается в период прерывания приема антагонистов витамина К или на фоне нетерапевтических значений МНО [13]. Исследования, посвященные ПОАК: RELY – дабигатран этаксилат, ROCKET-AF – ривароксабан и ARISTOTLE – апиксабан [14–16], проводились в сравнении с варфарином, и они показали, что время нахождения в терапевтическом диапазоне МНО (2–3) среди пациентов, участвующих в рандомизированном клиническом исследовании и принимающих варфарин, составляло лишь 64, 55 и 64% соответственно. По результатам этих рандомизированных клинических исследований продемонстрировано, что ПОАК не менее эффективны, чем варфарин в профилактике ТЭО, они обладают лучшим профилем безопасности и удобством применения [14, 15].

В настоящее время достаточно хорошо исследована безопасность и эффективность назначения ПОАК совместно с антиагрегантной терапией после ЧКВ [12, 15, 16]. При этом ПОАК (дабигатран, апиксабан, ривароксабан) не изучались у больных после КШ.

В нашем исследовании на фоне приема ПОАК наблюдались только малые кровотечения, у одного пациента из геморроидальных узлов, у четырех – носовые, не потребовавшие госпитализации, медицинского вмешательства и отмены антикоагулянтной терапии. ТЭО не наблюдались у пациентов, принимающих ПОАК. Эти данные свидетельствуют о безопасности и эффективности терапии ПОАК в представленном клиническом наблюдении.

Безусловно, ограничением исследования является небольшая выборка пациентов и исходно нерандомизированный характер исследования при назначении ПОАК и варфарина.

Следует признать, что необходимы новые исследования, прежде всего исследования безопасности новых оральных антикоагулянтов, для обоснованного утверждения их в качестве альтернативы антагонистам витамина К при антитромботической терапии после КШ у пациентов с ФП.

Заключение

По результатам представленного наблюдательного исследования на ограниченной выборке пациентов на фоне приема ПОАК в составе антитромботической терапии после КШ и хирургической эпикардиальной радиочастотной изоляции легочных вен и крыши ЛП у больных наблюдалась меньшая частота развития ТЭО и геморрагических осложнений по сравнению с пациентами, получавшими варфарин, однако статистически значимых различий между группами не выявлено в связи с малой выборкой. Безусловно, клинические исследования с большим количеством пациентов в этом направлении являются перспективными.

Литература

- Haim M., Hoshen M., Reges O., Rabi Y., Balicer R., Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non valvular atrial fibrillation. *J. Am. Heart Assoc.* 2015;4(1):e001486. DOI: 10.1161/JAHA.114.001486.
- Lippi G., Sanchis-Gomar F., Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int. J. Stroke.* 2020;1747493019897870. DOI: 10.1177/1747493019897870.
- Valgimigli M., Bueno H., Byrne R., Collet J.-P., Costa F., Jeppsson A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2018;39(3):213–260. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419.
- Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Барбараш О.Л., Бубнова М.Г., Князева Т.А., Лямина Н.П. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *CardioСоматика.* 2016;7(3–4):5–71.
- Vohra H.A., Whistance R., Modi A., Ohri S.K. The inflammatory response to miniaturised extracorporeal circulation: a review of the literature. *Mediators of Inflammation.* 2009;707042. DOI: 10.1155/2009/707042.
- Zheng A.S.Y., Churilov L., Colley R.E., Goh C., Davis S.M., Yan B. Association of aspirin resistance with increased stroke severity and infarct size. *JAMA Neurol.* 2013;70(2):208–213. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.601.
- Мартынов А.И., Акатова Е.В., Урлаева И.В., Николин О.П. Истинная резистентность и псевдорезистентность к аспирину. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2013;9(4):301–305. DOI: 10.20996/1819-6446-2013-9-3-301-305.
- Wang Y., Chen S., Shi J.W., Dong W.-G. Benefit and Safety of Dual Antiplatelet Therapy after Coronary Artery Bypass Grafting for Off-pump CABG: A Systematic Review and Meta-analysis. *British Journal of Medicine and Medical Research.* 2015;9(11):1–15. DOI: 10.9734/BJMMR/2015/19433.
- Aryana A., Singh S.K., Singh S.M., O'Neill P.G., Bowers M.R., Allen S.L. et al. Association between incomplete surgical ligation of left atrial appendage and stroke and systemic embolization. *Heart Rhythm.* 2015;12(7):1431–1437. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.03.028.
- Chatterjee S., Alexander J.C., Pearson P.J., Feldman T. Left atrial appendage occlusion: Lessons learned from surgical and transcatheter experiences. *Ann. Thorac. Surg.* 2011;92(6):2283–2292. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.08.044.
- Budera P., Straka Z., Osmančík P., Vaněk T., Jelínek S., Hlavička J. et al. Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. *Eur. Heart J.* 2012;33(21):2644–2652. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs290.
- Двойная антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца: обновленная версия 2017 года. *Российский кардиологический журнал.* 2018;23(8):113–163. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-8-113-163.
- Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., Попов С.В., Ревিশвили А.Ш., Шубик Ю.В. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. *Российский кардиологический журнал.* 2013;4(102):1–100.
- Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А. Сравнительная эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2013;9(4):433–438.
- Tabl M.A. Безопасность и эффективность комбинации ривароксабана и клопидогрела для лечения фибрилляции предсердий у пациентов с острым коронарным синдромом. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2017;5(16):22–30.
- Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2020;ehaa612. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Medicine and Medical Research. 2015;9(11):1–15. DOI: 10.9734/BJMMR/2015/19433.
- Aryana A., Singh S.K., Singh S.M., O'Neill P.G., Bowers M.R., Allen S.L. et al. Association between incomplete surgical ligation of left atrial appendage and stroke and systemic embolization. *Heart Rhythm.* 2015;12(7):1431–1437. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.03.028.
- Chatterjee S., Alexander J.C., Pearson P.J., Feldman T. Left atrial appendage occlusion: Lessons learned from surgical and transcatheter experiences. *Ann. Thorac. Surg.* 2011;92(6):2283–2292. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.08.044.
- Budera P., Straka Z., Osmančík P., Vaněk T., Jelínek S., Hlavička J. et al. Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. *Eur. Heart J.* 2012;33(21):2644–2652. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs290.
- Dual antiplatelet therapy for coronary heart disease: updated version of 2017. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(8):113–163 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-8-113-163.
- Sulimov V.A., Golitsyn S.P., Panchenko E.P., Popov S.V., Revishvili A.Sh., Shubik Yu.V. et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology.* 2013;4(102):1–100 (In Russ.).
- Sulimov V.A., Napalkov D.A., Sokolova A.A. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(4):433–438 (In Russ.).
- Tabl M.A. Safety and efficacy of a combination of rivaroxaban and clopidogrel in atrial fibrillation patients after acute coronary syndrome. *International Journal of Heart and Vascular Diseases.* 2017;5(16):22–30 (In Russ.).
- Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2020;ehaa612. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

References

- Haim M., Hoshen M., Reges O., Rabi Y., Balicer R., Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non valvular atrial fibrillation. *J. Am. Heart Assoc.* 2015;4(1):e001486. DOI: 10.1161/JAHA.114.001486.
- Lippi G., Sanchis-Gomar F., Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int. J. Stroke.* 2020;1747493019897870. DOI: 10.1177/1747493019897870.
- Valgimigli M., Bueno H., Byrne R., Collet J.-P., Costa F., Jeppsson A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2018;39(3):213–260. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419.
- Bokeria L.A., Aronov D.M., Barbarash O.L., Bubnova M.G., Knayzeva T.A., Laymina N.P. et al. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting for patients with coronary heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *CardioSomatics.* 2016;7(3–4):5–71 (In Russ.).
- Vohra H.A., Whistance R., Modi A., Ohri S.K. The inflammatory response to miniaturised extracorporeal circulation: a review of the literature. *Mediators of Inflammation.* 2009;707042. DOI: 10.1155/2009/707042.
- Zheng A.S.Y., Churilov L., Colley R.E., Goh C., Davis S.M., Yan B. Association of aspirin resistance with increased stroke severity and infarct size. *JAMA Neurol.* 2013;70(2):208–213. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.601.
- Martynov A.I., Akatova E.V., Urлаeva I.V., Nikolin O.P. True resistance and pseudoresistance to aspirin. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(4):301–305 (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2013-9-3-301-305.
- Wang Y., Chen S., Shi J.W., Dong W.-G. Benefit and Safety of Dual Antiplatelet Therapy after Coronary Artery Bypass Grafting for Off-pump CABG: A Systematic Review and Meta-analysis. *British Journal of*

Информация о вкладе авторов

Киргизова М.А. – разработка концепции и дизайна, организация сбора материала, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание черновика рукописи и участие в переработке статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Эшматов О.Р. – организация сбора материала, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание черновика рукописи и участие в переработке статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Богданов Ю.И. – разработка концепции и дизайна, организация сбора материала, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание черновика рукописи и участие в переработке статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Баталов Р.Е. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Попов С.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Сведения об авторах

Киргизова Марина Александровна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7264-9904.

E-mail: kirsay@yandex.ru.

Эшматов Отабек Рахимжанович, аспирант, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4075-052X.

E-mail: atabek_eshmatov@mail.ru.

Богданов Юрий Игоревич, канд. мед. наук, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2939-6291.

E-mail: yuri-bogdanov@mail.ru.

Баталов Роман Ефимович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1415-3932.

E-mail: romancer@cardio-tomsk.ru.

Попов Сергей Валентинович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, директор Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9050-4493.

E-mail: psv@cardio-tomsk.ru.

 **Киргизова Марина Александровна**, e-mail: kirsay@yandex.ru.

Поступила 14.07.2020

Information on author contributions

Kirgizova M.A. – development of study concept and design, organizing the collection of material, revision of critical intellectual content, writing the draft of the manuscript, participating in the revision of article, final approval of the manuscript for publication, and agreement to be responsible for all aspects of work.

Eshmatov O.R. – organizing the collection of material, revision of critical intellectual content, writing the draft of the manuscript, participating in the revision of article, final approval of the manuscript for publication, and agreement to be responsible for all aspects of work.

Bogdanov Yu.I. – development of study concept and design, organizing the collection of material, revision of critical intellectual content, writing the draft of manuscript, participating in the revision of article, final approval of the manuscript for publication, and agreement to be responsible for all aspects of work.

Batalov R.E. – development of study concept and design, revision of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication, and agreement to be responsible for all aspects of work.

Popov S.V. – revision of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication, and agreement to be responsible for all aspects of work.

Information about the authors

Marina A. Kirgizova, Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Department of Interventional Arrhythmology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-7264-9904.

E-mail: kirsay@yandex.ru.

Otabek R. Eshmatov, Postgraduate Student, Department of Interventional Arrhythmology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4075-052X.

E-mail: atabek_eshmatov@mail.ru.

Yuri I. Bogdanov, Cand. Sci. (Med.), Doctor for X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment, Department of Interventional Radiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-2939-6291.

E-mail: yuri-bogdanov@mail.ru.

Roman E. Batalov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Interventional Arrhythmology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-1415-3932.

E-mail: romancer@cardio-tomsk.ru.

Sergey V. Popov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Interventional Arrhythmology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9050-4493.

E-mail: psv@cardio-tomsk.ru.

 **Marina A. Kirgizova**, e-mail: kirsay@yandex.ru.

Received July 14, 2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-57-64>
УДК 616.2-07:004.92

Использование компьютерной визуализации в анализе кривых дыхания

О.Г. Берестнева, И.А. Осадчая, И.А. Лызин

Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 30

Аннотация

Цель исследования: изучить особенности дыхательного процесса на основе анализа кривых дыхания у больных с различными формами бронхиальной астмы с помощью методов компьютерной визуализации.

Материал и методы. Экспериментальные данные представляли собой кривые дыхания у пациентов с различными типами бронхиальной астмы и у группы условно здоровых людей, зарегистрированных с помощью прибора MONITOR. На этапе цифровой обработки для выявления характерных особенностей кривых дыхания в каждой группе был использован оригинальный алгоритм спектрально-временного анализа.

Результаты. Проанализированы кривые дыхания и получены типичные графические образы для группы условно здоровых лиц и четырех групп пациентов с различными видами бронхиальной астмы (в соответствии с классификацией Е.В. Немерова).

Заключение. После проведения спектрально-временного анализа удалось получить характерные «единичные» графические образы кривой дыхания пациентов с различными формами бронхиальной астмы. Полученные графические образы могут быть использованы в качестве дополнительного диагностического критерия. Предложенный авторами алгоритм может быть также применен при анализе любых других биосигналов.

Ключевые слова:	бронхиальная астма, визуализация данных, представление информации, анализ данных.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках выполнения научных проектов № 19-37-90005, № 18-07-00543.
Для цитирования:	Берестнева О.Г., Осадчая И.А., Лызин И.А. Использование компьютерной визуализации в анализе кривых дыхания. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.</i> 2020;35(4):57–64. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-57-64 .

Computer visualization in breathing curve analysis

Olga G. Berestneva, Irina A. Osadchaya, Ivan A. Lyzin

National Research Tomsk Polytechnic University,
30, Lenin ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

The aim. To study the features of the breathing process based on the breathing curve analysis in patients with various forms of bronchial asthma using computer visualization methods.

Material and Methods. The experimental data comprised breathing curves registered with the MONITOR device in patients with various bronchial asthma types and a group of apparently healthy people. The original algorithm of spectral-time analysis was used to identify the characteristic features of the breathing curves in each group at the stage of digital processing.

Results. Breathing curves were analyzed and typical images were obtained for the group of apparently healthy individuals and four groups of patients with various types of bronchial asthma (following the classification of E.V. Nemerov).

Берестнева Ольга Григорьевна, e-mail: ogb6@yandex.ru.

Conclusion. A spectral-time analysis allowed us to obtain characteristic “single” graphical images of the breath curve in patients with various forms of bronchial asthma. The resulting images can be used as an additional diagnostic criterion. The algorithm proposed by the authors can also be used in the analysis of any other biosignals.

Keywords:	bronchial asthma, data visualization, reporting, data analysis.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was carried out with the partial financial support of the Russian Foundation for Basic Research (RFBR) as part of research projects No. 19-37-90005 and No. 18-07-00543.
For citation:	Berestneva O.G., Osadchaya I.A., Lyzin I.A. Computer visualization in breathing curve analysis. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(4):57–64. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-57-64 .

Введение

Применение методов компьютерной визуализации в исследовательских работах не только увеличивает скорость передачи информации, повышает уровень ее понимания, но и способствует развитию таких важных для специалиста любой отрасли качеств, как интуиция, профессиональное «чутье», образное мышление. Так, воздействие интерактивной компьютерной графики привело к возникновению нового направления в проблематике искусственного интеллекта, названного когнитивной (способствующей познанию) компьютерной графикой. Использование когнитивной графики дает возможность пользователю сделать определенные выводы, не анализируя большое количество информации. Отдельное направление когнитивная графика образует в медицинских исследованиях. Визуализация текущего состояния пациента позволяет обеспечить непрерывный контроль за его состоянием. В статье рассматривается использование компьютерной визуализации для исследования особенностей такого распространенного заболевания, как бронхиальная астма.

Цель настоящего исследования: анализ кривых дыхания у различных групп пациентов с этим заболеванием, разделенных по степени влияния психосоциальных факторов на возникновение, развитие и течение бронхиальной астмы.

Бронхиальная астма (от греческого *asthma* – тяжелое дыхание, удушье) – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое вызывает периодические приступы кашля, хрипы, одышки и стеснения в груди, которому подвержены все возрастные группы людей. Оно может протекать в виде единичных, эпизодических приступов либо иметь тяжелое течение с астматическим статусом и летальным исходом. За последние годы заболеваемость бронхиальной астмой в большинстве стран значительно возросла, чему свидетельствуют данные медицинской статистики. Увеличение распространенности заболевания среди лиц молодого возраста указывает на сохраняющуюся тенденцию роста частоты этого заболевания. Несмотря на научные достижения в области этиологии и наличие новых лекарственных средств, заболеваемость и смертность от бронхиальной астмы постоянно возрастают. Это характерно для большинства стран мира.

Роль эмоциональных и психосоциальных факторов в развитии бронхиальной астмы оценивается различными специалистами противоречиво, и механизмы остаются неясными. Вероятно, это связано с тем, что все больные

бронхиальной астмой расцениваются ими как однородная популяция людей в плане соматического статуса, но с разными психологическими состояниями. Кроме того, клиницисты (пульмонологи, терапевты) не всегда придают значение тому факту, что разные эмоциональные состояния и психические расстройства влекут за собой различные физиологические реакции у здоровых и больных. То есть многообразие психологических воздействий вызывает многообразие психологических и соматических изменений в различных группах больных бронхиальной астмой, что диктует необходимость изучения психологических (психических) и социальных факторов в тесной взаимосвязи с клиническими.

Е.В. Немеров предложил классификацию бронхиальной астмы с учетом социальных и психологических факторов [1]: BANP – бронхиальная астма непсихогенная; BASP – бронхиальная астма сомато-психогенная; BAPI – бронхиальная астма психогенно-индуцированная.

Существует множество подходов и методов, применяемых к анализу кривых дыхания. Так, например, О.Н. Величко и соавт. для анализа кривых дыхания предложили использовать вейвлет-спектрограммы, которые являются важнейшим продуктом вейвлет-анализа и дополнением к обычному оконному преобразованию Фурье [2].

Достаточно часто применяется спектральный анализ, позволяющий выделить из сложного колебания составляющие его исходные, более простые колебания и установить, каковы их частоты и интенсивность [3].

В зарубежных источниках [4, 5] описываются исследования, в которых выделение паттерна ненормального дыхания происходит путем разделения всей записи на дыхательные полуволны, проводится анализ этих полуволн (наклон, амплитуда). Кроме того, упоминаются такие методы, как анализ вариации (во временной области, частотное распределение, спектральная мощность), локальный фрактальный анализ и т. д. для определения и исследования характеристик кривой дыхания.

С. Пинкус предложил использовать подход, основанный на применении показателей приближенной энтропии (ApEn). Суть данного подхода заключается в качественно новых возможностях исследования процессов жизнедеятельности, что предполагает использование методов нелинейной динамики, в том числе «теории хаоса» [6].

Также следует отметить еще один из перспективных способов обработки и анализа данных – посредством трансформирования их в сети. Концепцию впервые предложили в 2006 г. М. Смол (Michael Small), Ц. Чжан (Jie Zhang) и С. Сюй (Xiaoke Xu) [7]. В настоящее время этот

подход к анализу данных успешно используется во многих сферах, в том числе и в медицине, для анализа биосигналов [8].

Особый интерес представляет подход, основанный на методах машинного обучения и нейронных сетях. Так, например, в [9] предложена схема выделения признаков на основе спектральных поддиапазонов, которая работает с классификаторами искусственных нейронных сетей (ANN) и опорных векторов (SVM) для многоканального сигнала. Спектральная плотность мощности (PSD) оценивается по извлеченному циклу звука легкого с использованием метода Уэлча, который затем разлагается на однородные поддиапазоны. Набор статистических характеристик вычисляется из каждого поддиапазона и применяется к классификаторам ANN и SVM для определения нормальных и астматических субъектов.

Сотрудники Сибирского государственного медицинского университета и Национального исследовательского Томского политехнического университета на протяжении нескольких лет проводили исследование по обнаружению достоверных различий между группами пациентов (по психологическим и физиологическим показателям) с заболеванием бронхиальной астмой, разделенных по степени влияния психосоциальных факторов на возникновение, развитие и течение болезни [1, 10–14]. Для выявления скрытых закономерностей в экспериментальных

данных были использованы методы структурного анализа, в том числе методы научной визуализации [15–20].

Предметом данного исследования является процесс дыхания пациентов с различными формами бронхиальной астмы. Как известно, бронхиальная астма – это прежде всего заболевание дыхательных путей, поэтому исследование ритма дыхания пациента, формы кривой дыхания, наличия апноэ, продолжительности цикла «вдох – выдох» и т. д. несет в себе большую значимость [12, 20–23].

Материал и методы

Экспериментальные данные представляли собой кривые дыхания у пациентов с различными типами бронхиальной астмы и у группы условно здоровых людей, зарегистрированных с помощью прибора MONITOR. Данный прибор фиксировал значения кривой дыхания с частотой дискретизации 6 Гц (рис. 1). Показатели снимались как у пациентов с бронхиальной астмой, так и у здоровых людей на протяжении 3 ч в ночное время суток.

Кривые дыхания можно представить как последовательность значений, взятых в дискретные моменты времени t_i (где i – индекс). Промежутки времени между последовательными отсчетами (интервалы дискретизации)

$$\Delta t_i = t_i - t_{i-1} \text{ постоянны и в нашем случае равны } \frac{1000 \cdot i \cdot \bar{n}}{6}.$$

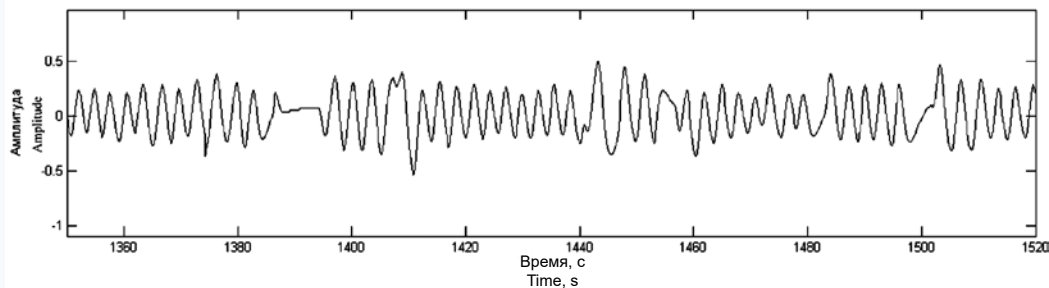


Рис. 1. Пример кривой дыхания
Fig. 1. Example of a breath curve

Предварительно исходные сигналы были отфильтрованы по частотам. Для фильтрации использовался треугольный фильтр. Треугольный фильтр относится к рекурсивным цифровым фильтрам второго порядка, который описывается разностным уравнением:

$$y(n) = -a_1 y(n-1) + a_0 y(n-2) + b_2 x(n) + b_1 x(n-1) + b_0 x(n-2).$$

Передаточная функция фильтра:

$$H(z) = \frac{b_2 + b_1 z^{-1} + b_0 z^{-2}}{1 + a_1 z^{-1} + a_0 z^{-2}}.$$

После подстановки $z = e^{j\omega}$, где $\omega = \omega T$, T – нормированная частота, получим частотную передаточную функцию:

$$H(\omega) = \frac{b_2 + b_1 e^{-j\omega} + b_0 e^{-j2\omega}}{1 + a_1 e^{-j\omega} + a_0 e^{-j2\omega}}.$$

Граничные значения амплитудно-частотной характеристики, соответствующие значениям частоты $\omega = 0$ и $\omega = \pi$, определяются выражениями:

$$H(1) = \frac{b_2 + b_1 + b_0}{1 + a_1 + a_0}; H(2) = \frac{b_2 - b_1 - b_0}{1 - a_1 - a_0}.$$

Фильтр имеет два полюса и два нуля. В виде системы неравенств для коэффициентов характеристического полинома записывается условие устойчивости фильтра

$$\begin{aligned} A(z) &= z^2 + a_1 z + a_0 \\ 1 + a_1 + a_0 &> 0; \\ 1 - a_1 + a_0 &> 0; \\ 1 + a_0 &> 0. \end{aligned}$$

Далее был использован метод спектрально-временного анализа для получения спектрального образа кривой дыхания пациентов с целью дальнейшего поиска и выделения фрагментов характерных графических образов у имеющих группы пациентов.

На первом этапе оценивался частотный спектр кривой дыхания каждого пациента (рис. 2).

Как видно из рисунка 2, основной спектр частот у пациентов с различными формами заболевания бронхиальной астмой сосредоточен в интервале от 0 до 0,6 Гц.

Полученные результаты подтверждает также и анализ спектрограмм, построенных в плоскости «время – частота» (цветом задается уровень частотных составляющих сигнала), рисунок 3.

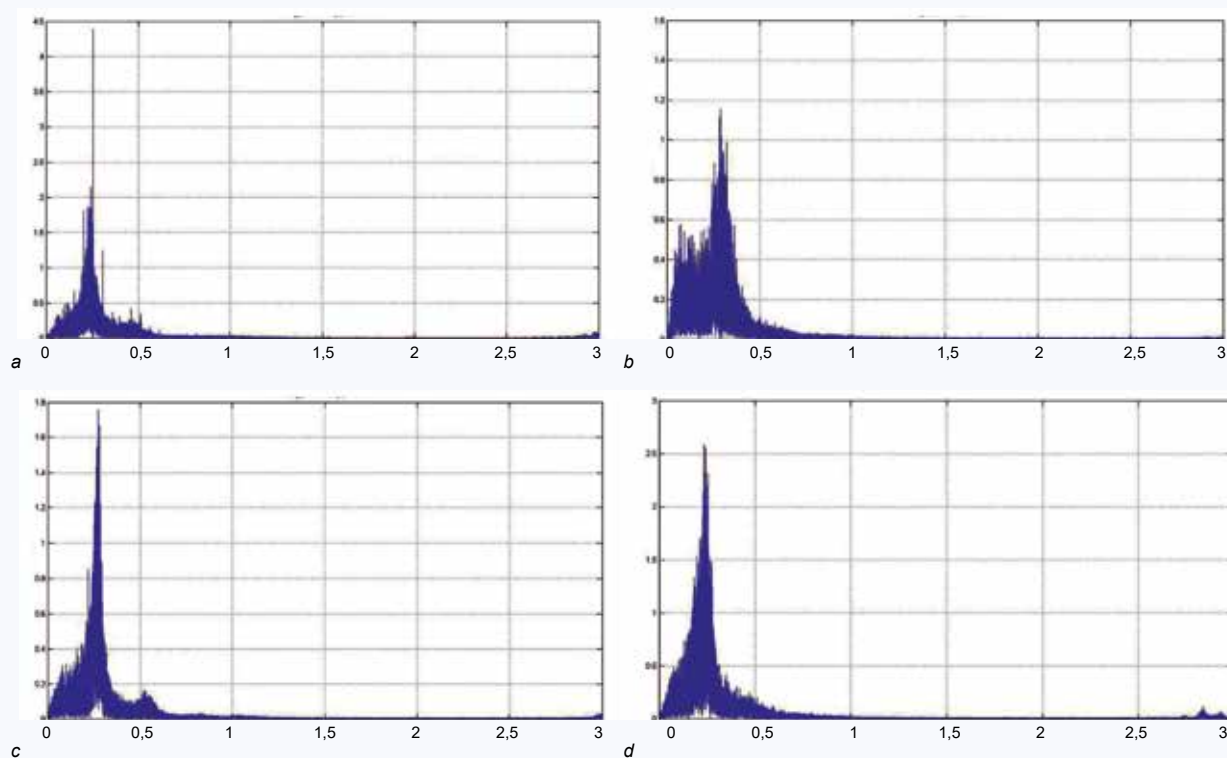


Рис. 2. Частотный спектр кривой дыхания (Гц): *a* – здорового человека, *b* – BANP, *c* – BAPI, *d* – BASP
Fig. 2. The frequency spectrum of breathing curve (Hertz): *a* – healthy person; *b* – BANP; *c* – BAPI; *d* – BASP

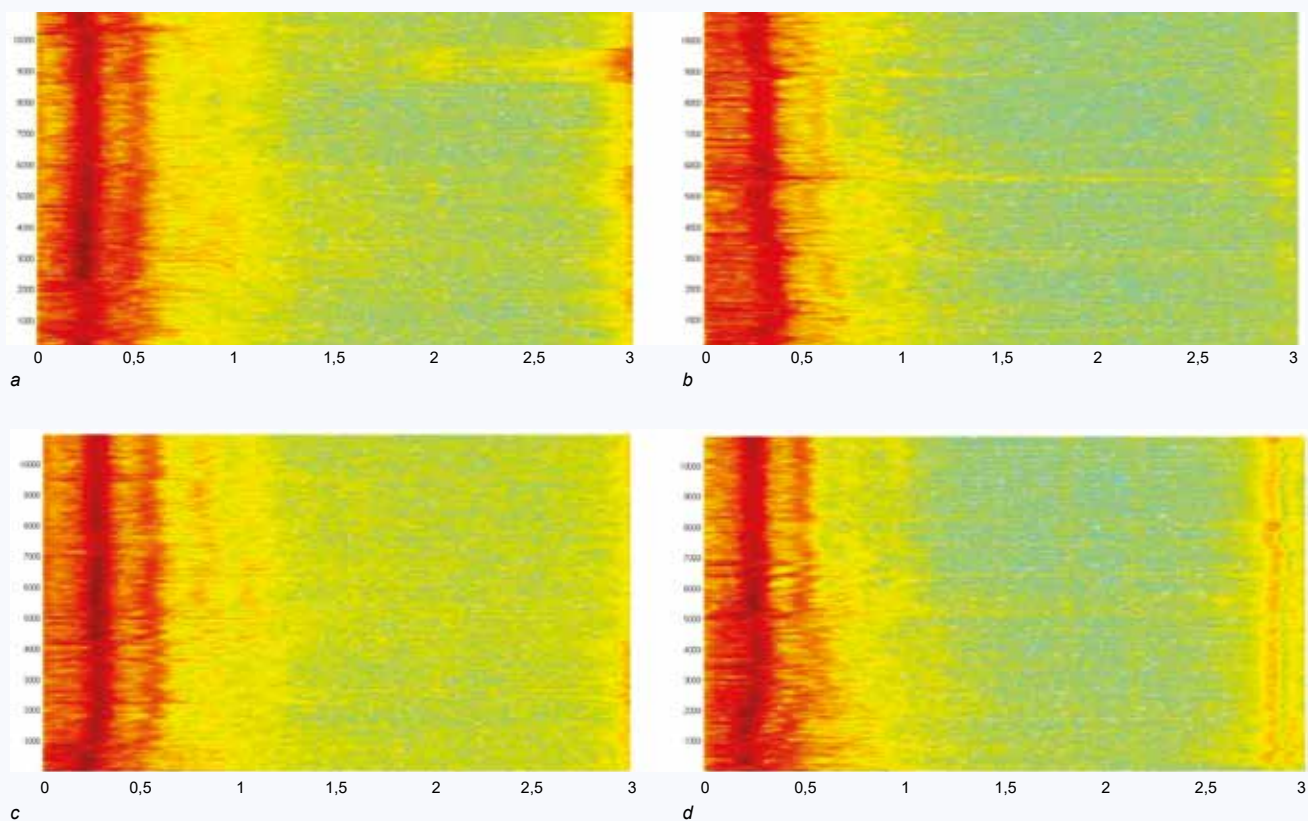


Рис. 3. Спектрограмма кривой дыхания (Гц): *a* – здорового человека, *b* – BANP, *c* – BAPI, *d* – BASP
Fig. 3. The spectrogram curve of the breath (Hertz): *a* – healthy person; *b* – BANP; *c* – BAPI; *d* – BASP

Анализ спектрограмм показал, что наиболее высокий уровень частотных составляющих сигнала располагается в диапазоне от 0,15 до 0,40 Гц. Суть предложенного метода состоит в том, чтобы отфильтровать сигнал множеством треугольных фильтров на определенных частотах с дальнейшим представлением результата в виде спектрального образа. На рисунке 4 изображена блок-схема алгоритма метода. Полностью разработанный авторами алгоритм, реализованный в среде MatLab, представлен в [11].

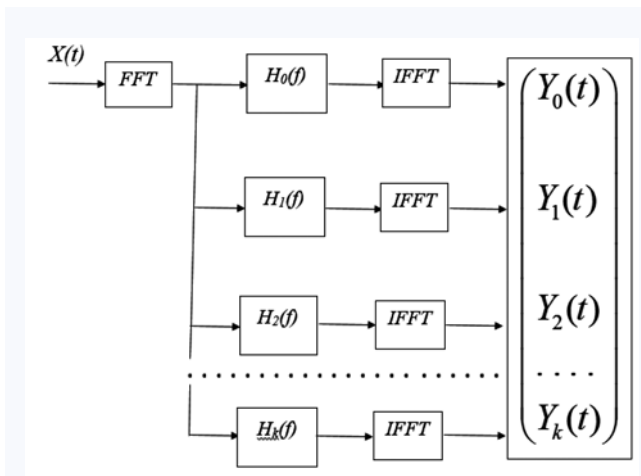


Рис. 4. Блок-схема алгоритма метода спектрально-временного анализа кривых дыхания
Fig. 4. Block diagram of the algorithm for spectral-time analysis of breathing curves

$H_k(f)$ – передаточная функция фильтра.

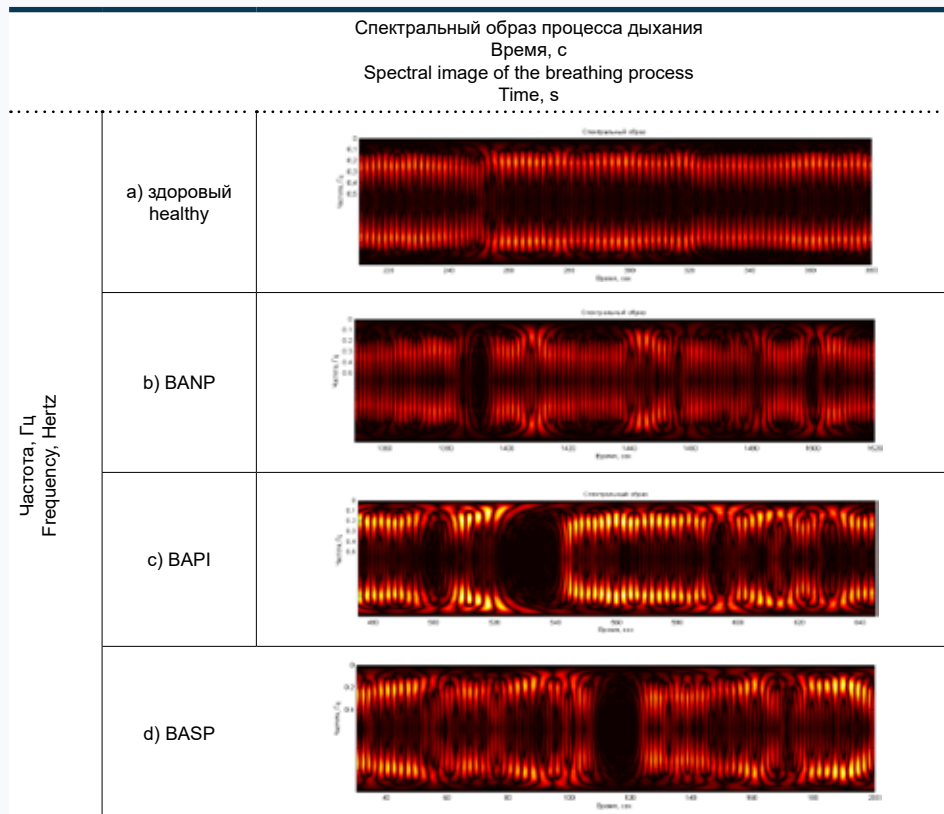
$$H_k(f) = \begin{cases} 0, & f_k^3 < f < f_k^1 \\ \frac{f - f_k^1}{f_k^2 - f_k^1}, & f_k^1 \leq f \leq f_k^2 \\ \frac{f - f_k^3}{f_k^2 - f_k^3}, & f_k^2 \leq f \leq f_k^3, \end{cases}$$

где f – частота сигнала, f_k^i – частоты фильтра ($i = 1, \dots, k$).
 FFT – быстрое преобразование Фурье. $IFFT$ – обратное быстрое преобразование Фурье.

Результаты

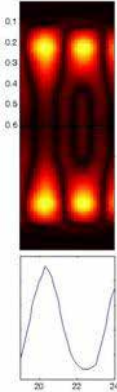
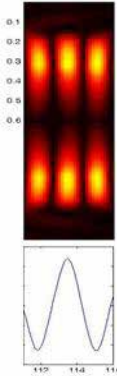
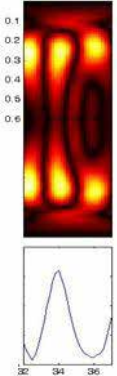
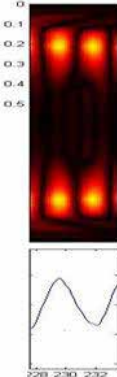
После фильтрации сигнала на определенной частоте меняется частота фильтрации, процедура повторяется. Результатом работы алгоритма является матрица значений, на основе которой формируются спектральные образы кривых дыхания. Результат представляется в виде изображения, где каждый элемент матрицы соответствует прямоугольной области на изображении, а значение элементов матрицы определяет цвет текущей палитры. Алгоритм реализован в среде MatLab. В таблице 1 представлены результаты работы алгоритма.

Таблица 1. Спектральные образы процесса дыхания с диагнозом
Table 1. Spectral image of the breathing process with a diagnosis



После тщательного изучения спектральных образов кривых дыхания пациентов различных групп удалось выделить несколько характерных «единичных» графических образов (соответствующих одному дыхательному циклу) для пациентов с различными формами бронхиальной астмы и условно здоровых людей (табл. 2).

Таблица 2. «Единичные» графические образы для различных групп испытуемых
Table 2. «Single» graphic images for different groups of subjects

Диагноз Diagnosis	Характерный графический образ для одного дыхательного цикла Typical graphic image for a single respiratory cycle
Практически здоров Practically healthy	
Бронхиальная астма непсихогенная (BANP) Bronchial asthma, non-psycho-genic (BANP)	
Бронхиальная астма сомато-психогенная (BASP) Bronchial asthma, somatic psychogenic (BASP)	
Бронхиальная астма психогенно-индуцированная (BAPI) Bronchial asthma, psycho-genically induced (BAPI)	

Заключение

После проведения спектрально-временного анализа удалось получить характерные «единичные» графические образы кривой дыхания пациентов с различными формами бронхиальной астмы. Как видно из таблицы 1, спектральный образ кривой дыхания здорового человека заметно отличается практически от всех образов, характерных для пациентов с различными формами бронхиальной астмы. Вместе с тем спектральные образы кривых дыхания у пациентов из группы с диагнозом BASP

больше всего похожи на спектральный образ, характерный для группы условно здоровых; имеется некоторое сходство со спектральными образами пациентов с диагнозом BAPI. Заметно отличается от остальных характерный спектральный образ кривой дыхания пациентов с диагнозом BANP.

Полученные результаты подтверждают сделанные ранее выводы [11, 13, 14, 18, 19, 22] о наличии характерных физиологических и психофизиологических особенностей у пациентов с диагнозами BASP, BAPI и BANP.

Литература

- Немеров Е.В., Языков К.Г., Берестнева О.Г., Жаркова О.С. Анализ темпоральных событий у больных бронхиальной астмой. Информационные и математические технологии в науке и управлении: Труды XX Байкальской Всероссийской конференции и Школы-семинара научной молодежи, Иркутск, 30.06–7.07.2015. Иркутск: ИСЭМ СО РАН; 2015:241–246.
- Величко О.Н., Карпенко С.А., Пашенко А.А., Попов А.В. Метод обработки реограмм легкого с использованием вейвлет-технологии. Вестник НТУ «ХПИ». Серия «Информатика и моделирование». 2008;(24):11–18.
- Красников Г.В., Ефимова Д.Ю., Тюрина М.И., Коняева Т.Н., Красникова И.В., Пискунова Г.М. Контроль дыхания как фактор модуляции колебаний микроциркуляторного кровотока кожи человека. Известия ТулГУ. Естественные науки. 2016;(1):115–123.
- Jubran A., Grant B.J.B., Tobin M.J. Effect of hyperoxic hypercapnia on variational activity of breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997;156(4):1129–1139. DOI: 10.1164/ajrccm.156.4.97-01080.
- Seely A.J.E., Macklem P.T. Complex systems and the technology of variability analysis. *Crit. Care.* 2004;8(6):R367–R384. DOI: 10.1186/cc2948.
- Pincus S.M. Approximate entropy as a measure of system complexity. *PNAS.* 1991;88(6):2297–2301. DOI: 10.1073/pnas.88.6.2297.
- Zhang J., Small M. Complex network from pseudoperiodic time series: Topology versus dynamics. *Phys. Rev. Lett.* 2006;96(32):238701. DOI: 10.1103/PhysRevLett.96.238701.
- Lacasa L., Luque B., Ballesteros F., Luque J., Nuno J.C. From time series to complex networks: The visibility graph. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2008;105(13):4972–4975.
- Islam M.A., Bandyopadhyaya I., Bhattacharyya P., Saha G. Multi-channel lung sound analysis for asthma detection. *Computer Methods and Programs in Biomedicine.* 2018;159:111–123. DOI: 10.1016/j.cmpb.2018.03.002.
- Берестнева О.Г., Жаркова О.С., Немеров Е.В., Языков К.Г., Фокин В.А. Система поддержки научных исследования психогенных форм бронхиальной астмы. Труды Байкальской Всероссийской конференции «Информационные и математические технологии в науке и управлении». Ч. III. Иркутск: ИСЭМ СО РАН; 2014.
- Карпенко П.В., Берестнева О.Г., Степанов Д.Ю. Компьютерный анализ спирограммы у больных бронхиальной астмой. Информационные технологии в науке, управлении, социальной сфере и медицине: Сборник научных трудов Международной конференции. Ч. I. Томск: Изд-во ТПУ; 2014:211–220.
- Берестнева О.Г., Шаропин К.А., Абдуллина Н.Г., Степаненко Н.П., Юмашева А.Л., Жаркова О.С. и др. Математические методы и информационные технологии в задачах оценки состояния биосистем. Томск: Изд-во ТПУ; 2015:200.
- Осадчая И.А., Берестнева О.Г., Немеров Е.В. Анализ многомерных медицинских данных с помощью пиктографов «лица Чернова». *Бюллетень сибирской медицины.* 2014;13(4):89–93. DOI: 10.20538/1682-0363-2014-4-89-93.
- Берестнева О.Г., Осадчая И.А., Немеров Е.В. Методы исследования структуры медицинских данных. Вестник науки Сибири. Серия 10. *Медицинские технологии.* 2012;1(2):333–338.
- Osadchaya I.A., Berestneva O.G., Volovodenco V.A., Marukhina O.V. Multidimensional data visualization methods based on generalized graphic images. *Communications in Computer and Information Science.* 2014;466:568–575.
- Осадчая И.А., Прокопьев Р.О. Технологии визуализации в задачах оценки функционального состояния. *Электронный научный журнал «Инженерный вестник Дона».* 2014;4(2).
- Берестнева О.Г., Осадчая И.А., Бурцева А.Л. Методы анализа и визуализации многомерных данных. Томск: Изд-во Томского политехнического университета; 2014:98.
- Воловodenko В.А., Берестнева О.Г., Немеров Е.В., Осадчая И.В. Применение методов визуализации при исследовании структуры экспериментальных многомерных данных. *Известия Томского политехнического университета.* 2012;320(5):125–130.
- Kinash N.A., Trufanov A.I., Tikhomirov A.A., Berestneva O.G., Fisochenko O.N. Network vulner ability in two-phase evolution. 2016 International Siberian Conference on Control and Communications, SIBCON 2016 – Proceedings. Moscow: Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.; 2016.
- Devjtykh D., Gergert O., Berestneva O.G. Sleep apnea detection on dynamic neural networks. *Communications in Computer and Information Science.* Volgograd: Springer Verlag; 2014:556–567.
- Вилунас Ю. Рыдающее дыхание излечивает бронхиальную астму и другие заболевания органов дыхания. СПб.: Питер; 2013:224.
- Карпенко П.В., Немеров Е.В. Исследование ритма дыхания у больных бронхиальной астмой во время ночного сна. Материалы VI Международной студенческой электронной научной конференции «Студенческий научный форум». URL: <http://www.scienceforum.ru/2014/482/2949>.
- Зулкарнеев Р.Х. Кардиореспираторная вариабельность при заболеваниях органов дыхания: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2007:312.
- Jubran A., Grant B.J.B., Tobin M.J. Effect of hyperoxic hypercapnia on variational activity of breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997;156(4):1129–1139. DOI: 10.1164/ajrccm.156.4.97-01080.
- Seely A.J.E., Macklem P.T. Complex systems and the technology of variability analysis. *Crit. Care.* 2004;8(6):R367–R384. DOI: 10.1186/cc2948.
- Pincus S.M. Approximate entropy as a measure of system complexity. *PNAS.* 1991;88(6):2297–2301. DOI: 10.1073/pnas.88.6.2297.
- Zhang J., Small M. Complex network from pseudoperiodic time series: Topology versus dynamics. *Phys. Rev. Lett.* 2006;96(32):238701. DOI: 10.1103/PhysRevLett.96.238701.
- Lacasa L., Luque B., Ballesteros F., Luque J., Nuno J.C. From time series to complex networks: The visibility graph. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2008;105(13):4972–4975.
- Islam M.A., Bandyopadhyaya I., Bhattacharyya P., Saha G. Multi-channel lung sound analysis for asthma detection. *Computer Methods and Programs in Biomedicine.* 2018;159:111–123. DOI: 10.1016/j.cmpb.2018.03.002.

References

- Nemerov E.V., Yazykov K.G., Berestneva O.G., Zharkova O.S. Analysis of temporal events in patients with bronchial asthma. Information and mathematical technologies in science and management: proceedings of the XX Baikal all-Russian conference and School-seminar of scientific youth, Irkutsk, June 30–July 7, 2015. Irkutsk: ISEM SB RAS; 2015:241–246 (In Russ.).
- Velichko O.N., Karpenko S.A., Paschenko A.A., Popov A.V. Method for processing lung rheogram using wavelet technology. *Bulletin of National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute». Series «Computer Science and Modeling».* 2008;(24):11–18 (In Russ.).
- Krasnikov G.V., Efimova D.Yu., Tyurina M.Y., Konyaeva T.N., Krasnikova I.V., Piskunova G.M. Breath control as a factor of modulation of fluctuations of microcirculatory blood flow of human skin. *Proceedings of the Tula State University. Natural Science.* 2016;(1):115–123 (In Russ.).
- Jubran A., Grant B.J.B., Tobin M.J. Effect of hyperoxic hypercapnia on variational activity of breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997;156(4):1129–1139. DOI: 10.1164/ajrccm.156.4.97-01080.
- Seely A.J.E., Macklem P.T. Complex systems and the technology of variability analysis. *Crit. Care.* 2004;8(6):R367–R384. DOI: 10.1186/cc2948.
- Pincus S.M. Approximate entropy as a measure of system complexity. *PNAS.* 1991;88(6):2297–2301. DOI: 10.1073/pnas.88.6.2297.
- Zhang J., Small M. Complex network from pseudoperiodic time series: Topology versus dynamics. *Phys. Rev. Lett.* 2006;96(32):238701. DOI: 10.1103/PhysRevLett.96.238701.
- Lacasa L., Luque B., Ballesteros F., Luque J., Nuno J.C. From time series to complex networks: The visibility graph. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2008;105(13):4972–4975.
- Islam M.A., Bandyopadhyaya I., Bhattacharyya P., Saha G. Multi-channel lung sound analysis for asthma detection. *Computer Methods and Programs in Biomedicine.* 2018;159:111–123. DOI: 10.1016/j.cmpb.2018.03.002.

10. Berestneva O.G., Zharkova O.S., Nemerov E.V., Yazykov K.G., Fokin V.A. Support system for scientific research of psychogenic forms of bronchial asthma. Proceedings of the Baikal all-Russian conference "Information and mathematical technologies in science and management". P. III. Irkutsk: ISEM SB RAS, 2014 (In Russ.).
11. Karpenko P.V., Berestneva O.G., Stepanov D.Yu. Computer analysis of spirogram in patients with bronchial asthma. Information technologies in science, management, social sphere and medicine: Collection of scientific papers of the International conference. P. I. Tomsk: TPU Publishing House; 2014:211–220 (In Russ.).
12. Berestneva O.G., Sharopin K.A., Abdulkina N.G., Stepanenko N.P., Yumasheva A.L., Zharkova O.S. et al. Mathematical methods and information technologies in problems of assessing the state of biosystems. Tomsk: TPU Publishing House; 2015:200 (In Russ.).
13. Osadchaya I.A., Berestneva O.G., Nemerov E.V. Analysis of multidimensional medical data using pictographics "Chernoff faces". *Bulletin of Siberian Medicine*. 2014;13(4):89–93 (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2014-4-89-93.
14. Berestneva O.G., Osadchaya I.A., Nemerov E.V. Methods of research of the structure of medical data. *Bulletin of Siberian Science. Series 10. Medical Technology*. 2012;1(2):333–338 (In Russ.).
15. Osadchaya I.A., Berestneva O.G., Volovodenco V.A., Marukhina O.V. Multidimensional data visualization methods based on generalized graphic images. *Communications in Computer and Information Science*. 2014;466:568–575.
16. Osadchaya I.A., Prokopen R.O. Visualization technologies in functional state assessment problems. *Electronic Scientific Journal "Engineering Bulletin of the Don"*. 2014;4(2) (In Russ.).
17. Berestneva O.G., Osadchaya N.A., Burtseva A.L. Methods of analysis and visualization of multidimensional data. Tomsk: Tomsk Polytechnic University Publishing House; 2014:98 (In Russ.).
18. Volovodenco V.A., Berestneva O.G., Nemerov E.V., Osadchaya I.V. Application of visualization methods in the study of the structure of experimental multidimensional data. *Proceedings of Tomsk Polytechnic University*. 2012;320(5):125–130 (In Russ.).
19. Kinash N.A., Trufanov A.I., Tikhomirov A.A., Berestneva O.G., Fisochenko O.N. Network vulner ability in two-phase evolution. 2016 International Siberian Conference on Control and Communications, SIBCON 2016 – Proceedings. Moscow: Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.; 2016.
20. Devjtykh D., Gerget O., Berestneva O.G. Sleep apnea detection on dynamic neural networks. *Communications in Computer and Information Science*. Volgograd: Springer Verlag; 2014:556–567.
21. Vilunas Yu. Sobbing breath cures bronchial asthma and other respiratory diseases. St.-Petersburg: Piter; 2013:224 (In Russ.).
22. Karpenko P.V., Nemerov E.V. Study of the respiratory rhythm in patients with bronchial asthma during night sleep. Materials of the VI International student electronic scientific conference "Student Scientific Forum" (In Russ.). URL: <http://www.scienceforum.ru/2014/482/2949>.
23. Zulkarneev R.H. Cardiorespiratory variability in respiratory diseases: Dis. ... Dr. (Med.) Sci. Moscow; 2007:312 (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Берестнева О.Г. – постановка целей и задач исследования, анализ результатов, формулировка выводов.

Осадчая И.А. – анализ и интерпретация данных, написание первой версии рукописи.

Лызин И.А. – анализ и интерпретация данных, доработка и редактирование рукописи.

Сведения об авторах

Берестнева Ольга Григорьевна, д-р техн. наук, профессор, отделение информационных технологий, Инженерная школа информационных технологий и робототехники, Национальный исследовательский Томский политехнический университет. ORCID 0000-0002-4243-0637.

E-mail: ogb6@yandex.ru.

Осадчая Ирина Анатольевна, аспирант, отделение информационных технологий, Инженерная школа информационных технологий и робототехники, Национальный исследовательский Томский политехнический университет. ORCID 0000-0002-6694-7745.

E-mail: irishka_tomsk@mail.ru.

Лызин Иван Александрович, аспирант, отделение информационных технологий, Инженерная школа информационных технологий и робототехники, Национальный исследовательский Томский политехнический университет. ORCID 0000-0003-2827-441X.

E-mail: Lyzin@tpu.ru.

Information on author contributions

Berestneva O.G. – setting research goals and objectives, analyzing results, and drawing conclusions.

Osadchaya I.A. – analysis and interpretation of data and writing the first version of the manuscript.

Lyzin I.A. – analysis and interpretation of data, revision and editing of the manuscript.

Information about the authors

Olga G. Berestneva, Dr. Sci. (Tech.), Professor, Department of Information Technologies, School of Computer Science & Robotics, National Research Tomsk Polytechnic University. ORCID 0000-0002-4243-0637.

E-mail: ogb6@yandex.ru.

Irina A. Osadchaya, Postgraduate Student, Department of Information Technologies, School of Computer Science & Robotics, National Research Tomsk Polytechnic University. ORCID 0000-0002-6694-7745.

E-mail: irishka_tomsk@mail.ru.

Ivan A. Lyzin, Postgraduate Student, Department of Information Technologies, School of Computer Science & Robotics, National Research Tomsk Polytechnic University. ORCID 0000-0003-2827-441X.

E-mail: Lyzin@tpu.ru.

 **Olga G. Berestneva**, e-mail: ogb6@yandex.ru.

Received October 01, 2020

 **Берестнева Ольга Григорьевна**, e-mail: ogb6@yandex.ru.

Поступила 01.10.2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-65-70>

УДК 616-056.257-055.2-06:618.291-07]-037:004.942

К вопросу о прогнозировании формирования крупного плода у женщин с ожирением

И.В. Савельева, Е.А. Бухарова, О.В. Широкова, Н.В. Носова

Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 644099, Российская Федерация, Омск, ул. Ленина, 12

Аннотация

Цель исследования: определить риск формирования макросомии у беременных в зависимости от массы тела.

Материал и методы. В исследование включены 754 пациентки. Все пациентки были разделены на 3 группы. В I группу были включены 262 пациентки с ожирением в возрасте 30 (27; 34) лет, средний индекс массы тела (ИМТ) – 33,1 (31,4; 35,9) кг/м², II группу составили 260 пациенток с избыточной массой тела в возрасте 29 (25; 33) лет, средний ИМТ – 27,5 (26,4; 28,7) кг/м². В III группу (контрольную) вошли 232 пациентки с нормальной массой тела в возрасте 28 (25; 31,5) лет, средний ИМТ – 22,6 (21,0; 23,8) кг/м². У всех пациенток оценивались антропометрические данные, проводились общеклинические и лабораторные исследования.

Результаты. На основе результатов, полученных при проведении логистической регрессии непрерывных признаков, построена прогностическая модель рождения крупного плода с вероятностью до 70,3%.

Ключевые слова:	ожирение, избыточная масса тела, гестационный сахарный диабет, крупный плод, липидный обмен.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено решением этического комитета Омского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 97 от 12.10.2017 г.).
Для цитирования:	Савельева И.В., Бухарова Е.А., Широкова О.В., Носова Н.В. К вопросу о прогнозировании формирования крупного плода у женщин с ожирением. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(4):65–70. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-65-70 .

Predicting the birth of a large fetus in obese women

Irina V. Savelyeva, Elena A. Bukharova, Olga V. Shirokova, Nataliya V. Nosova

Omsk State Medical University,
12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation

Abstract

Purpose. To determine the risk of macrosomia in pregnant women as a function of body weight.

Material and Methods. The study included 754 patients. All patients were divided into three groups. Group 1 included 262 obese patients with an average body mass index (BMI) of 33.1 (31.4; 35.9) kg/m², aged 30 (27; 34) years. Group 2 comprised 260 overweight patients with an average body mass index of 27.5 (26.4; 28.7) kg/m², aged 29 (25; 33) years. Group 3 (control) included 232 patients with normal body weight, BMI of 22.6 (21.0; 23.8) kg/m², aged 28 (25; 31.5) years. Anthropometric data were assessed in all patients with the performance of general clinical and laboratory examinations.

Results. Based on the results of logistic regression analysis for continuous variables, a prognostic model for the birth of a large fetus with a probability of up to 70.3% was constructed.

Савельева Ирина Вячеславовна, e-mail: saveljeva_iv_omsk@mail.ru.

Keywords:	obesity, overweight, gestational diabetes, large fetus, lipid metabolism.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Omsk State Medical University Ethical Committee (decree No. 97 dated 12.10.2017).
For citation:	Savelyeva I.V., Bukharova E.A., Shirokova O.V., Nosova N.V. Predicting the birth of a large fetus in obese women. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(4):65–70. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-65-70 .

Введение

В настоящее время избыточный вес и ожирение достигли масштабов пандемии. Ожирением страдают свыше 650 млн жителей Земли (11% мужчин и 15% женщин). По прогнозу Всемирной организации здравоохранения, в ближайшее время численность людей с ожирением может увеличиться на 40% [1–5].

Частота осложнений беременности и родов у женщин с избыточной массой тела и ожирением не снижается и колеблется от 32,1 до 83%. По данным литературы, беременные с ожирением составляют группу риска по развитию преэклампсии, массивных акушерских кровотечений, плацентарной недостаточности, формированию макросомии и связанных с этим интранатальных осложнений (тазовая диспропорция, акушерский травматизм для матери и плода и пр.) [5–10]. Вероятность рождения крупного плода зависит от многих факторов, в связи с чем дальнейшее изучение проблемы избыточного веса и ожирения у беременных является чрезвычайно актуальным [11, 12].

Цель исследования: определить риск формирования макросомии у беременных в зависимости от массы тела.

Материал и методы

В исследование были включены 754 пациентки. Все пациентки были разделены на 3 группы: I группу составили 260 пациенток с ожирением в возрасте 30 (27; 34) лет, у которых средний индекс массы тела (ИМТ) был 33,1 (31,4; 35,9) кг/м²; во II группу вошли 262 пациентки с избыточной массой тела в возрасте 29 (25; 33) лет, у которых средний ИМТ равнялся 27,5 (26,4; 28,7) кг/м². Третью группу составили 232 пациентки с нормальной массой тела в возрасте 28 (25; 31,5) лет, у которых средний ИМТ был 22,6 (21,0; 23,8) кг/м².

Всем пациенткам проводили оценку антропометрических данных, определение ИМТ, который рассчитывали по формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{вес (кг)}}{\text{рост (м)}^2},$$

окружности талии (ОТ), проводили общеклинические и лабораторные методы исследования: измерение уровня артериального систолического (САД) и диастолического (ДАД) давления. Уровни холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), высокой плотности (ЛПВП), глюкозы плазмы крови, креатинина, мочевои кислоты определяли биохимическими методами.

Критерии включения в исследование: избыточная масса тела и ожирение (ИМТ \geq 25 кг/м²), отсутствие декомпенсации экстрагенитальных заболеваний, согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу: нормальная масса тела (ИМТ – 20–25 кг/м²), отсутствие декомпенсации экстрагенитальных заболеваний, согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: многоплодная и резус-конфликтная беременность, декомпенсация экстрагенитальных заболеваний, отказ от участия в исследовании.

Статистический анализ выполняли с использованием программного пакета STATISTICA 10.0 Rus. Уровень значимости принят как $p < 0,05$. При нормальном распределении данных определяли среднее значение со стандартным отклонением, для оценки различий в группах применяли методы параметрической статистики (дисперсионный анализ) для сравнения данных в нескольких группах. При отсутствии нормального распределения данных определяли медиану (Me) и интерквартильный интервал (25%; 75%). Для оценки различий в группах использовали методы непараметрической статистики (тест Краскела – Уоллиса). Для расчета статистической значимости качественных различий применяли хи-квадрат критерий (χ^2) для четырехпольной таблицы частот (уровень значимости различий при $p < 0,05$). При построении модели логистической регрессии для прогнозирования вероятности рождения крупного плода использовали метод отношения шансов ($ОШ_{кор}$) и ROC-кривая к модели логит-регрессии.

Результаты

При проведении исследования осложнения в родах наблюдались у 689 (91,4%) пациенток. Наиболее частым осложнением было преждевременное излитие околоплодных вод (52% – у женщин с ожирением, 28,6% – у женщин с избыточной массой тела, 19,4% – у женщин с нормальной массой тела). Оперативное родоразрешение путем операции кесарева сечения чаще проводилось у пациенток с ожирением (47,3 против 35,8 и 16,9% соответственно; $\chi^2 = 6,4$; $p = 0,012$). При этом основным показанием для операции кесарева сечения являлось клиническое несоответствие (в связи с макросомией), выявленное у 38 рожениц с ожирением (14,5%; $\chi^2 = 36,7$; $p = 0,0002$) против 12 (4,6%; $\chi^2 = 10,9$; $p = 0,0002$) женщин с избыточной массой тела. У женщин с нормальной массой тела данная патология не была зарегистрирована. Частота родоразрешения путем вакуум-экстракции плода в I группе составила 1,1%, во II группе – 0,77%, в III группе – 1,7% соответственно. Слабость родовой деятельности отмечена в I группе – в 3,8%, во II группе – в 3,4%, в III группе – в 2,1% случаев ($\chi^2 = 1,2$; $p = 0,241$). Гипоксия плода была зафиксирована у 40 (15,3%) пациенток с ожирением, 33 (12,6%) женщин с избыточной массой

тела, 39 (16,8%) женщин с нормальной массой тела. На основании полученных данных необходимо отметить, что у женщин с ожирением частота преэклампсии была выше: 3,5 против 1,1% – у женщин с избыточной массой тела и 0,43% – с нормальной массой тела соответственно ($\chi^2 = 5,7$; $G = 0,60$; $p = 0,0002$), рисунок 1.

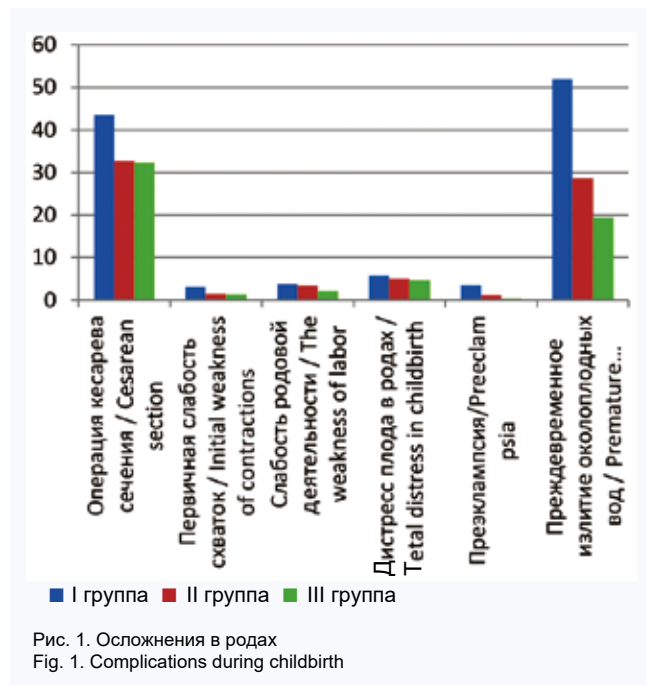


Рис. 1. Осложнения в родах
 Fig. 1. Complications during childbirth

Дисперсионный анализ антропометрических показателей новорожденных выявил статистически значимые различия в исследуемых группах по весу ($H = 88,4$; $p = 0,00001$) и росту ($H = 73,1$; $p = 0,00001$), (см. рис. 1). Вес детей женщин с ожирением был на 11,4% больше в I группе, чем во II ($p = 0,00001$) и на 6,4% больше в сравнении с III группой ($p = 0,00001$), рисунок 2. Рост детей женщин с ожирением был на 3,6% больше, чем во II группе ($p = 0,00001$) и на 1,9% в сравнении с III группой ($p = 0,00001$).

При анализе состояния детей при рождении выявлено, что среди живых новорожденных от матерей I группы доношенными были 396 (87,4%), недоношенными – 43 (9,5%), переносными – 14 (3,1%) детей. Недоношенность обусловлена в 9 (2%) случаях преждевременными родами у пациенток I группы, также 34 (7,5%) беременных I группы были родоразрешены досрочно в связи с тяжестью преэклампсии – в 10 (2,2%) случаях отмечалась тяжелая преэклампсия, в 24 (5,3%) – преэклампсия средней тяжести. В группе сравнения все новорожденные родились в срок, различия статистически значимы: $\chi^2 = 10,6$; $p < 0,05$.

Уровень глюкозы в крови беременных колебался от 3,2 до 6,8 ммоль/л (в среднем – $4,55 \pm 0,63$ ммоль/л). Уровень глюкозы более 4,7 ммоль/л выявлен у 312 пациенток (41,4%). Не установлено различий в уровне глюкозы у женщин в группах ($H = 1,22$; $p = 0,54$) и его зависимости от ИМТ ($R = 0,05$; $p = 0,14$), веса до беременности ($R = 0,054$; $p = 0,29$), общей прибавки веса ($R = 0,012$; $p = 0,75$), веса перед родами ($R = 0,045$; $p = 0,22$). Вес детей у женщин с гестационным сахарным диабетом и без него статистически значимо не отличался ($p = 0,86$).

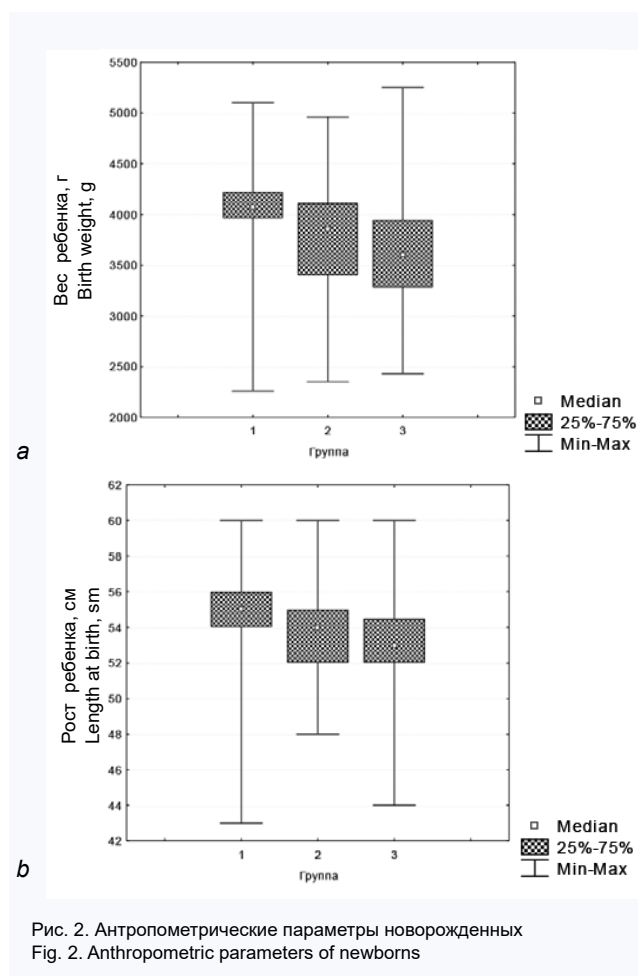


Рис. 2. Антропометрические параметры новорожденных
 Fig. 2. Anthropometric parameters of newborns

Уровень глюкозы в крови у женщин, родивших крупного ребенка, соответствовал уровню глюкозы, регистрируемой у женщин, дети которых имели среднестатистические антропометрические параметры (рис. 3).

На основании полученных результатов мы предположили, что имея данные об ИМТ женщины до беременности и уровне глюкозы в крови во время беременности, можно более точно спрогнозировать рождение крупного ребенка и определить тактику ведения родов.

ROC-анализ с построением ROC-кривых и анализом площади под кривыми (AUC) подтвердил существование возможности прогноза рождения крупного ребенка по данным уровня ИМТ до беременности и наличия повышения уровня глюкозы в крови во время беременности, однако было установлено, что наиболее ценным предиктором из указанных двух параметров является ИМТ женщины до беременности (табл. 1, рис. 4).

На основании данных таблицы 1 можно утверждать, что при ИМТ более 25 и уровне глюкозы в крови более 4,5 ммоль/л существует высокая вероятность рождения крупного плода.

Разделив исходы на два возможных (бинарный признак): рождение крупного плода и рождение плода со среднестатистическими антропометрическими параметрами для составления прогноза, нами была использована бинарная логистическая регрессия.

На основе результатов логистической регрессии непрерывных признаков была построена прогностическая модель вероятности рождения крупного плода (табл. 2).

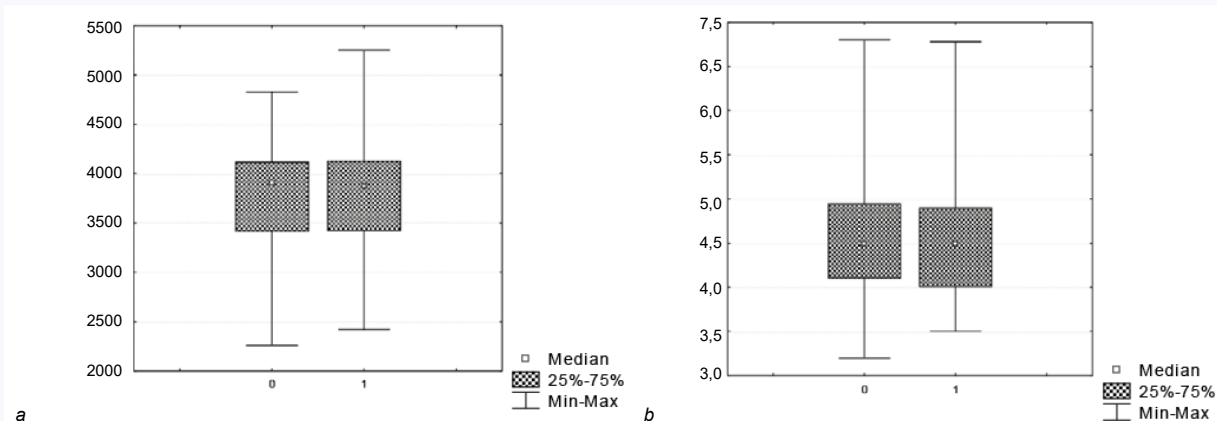


Рис. 3. Вес (г) новорожденного ребенка (OY) у женщин с нормальным (0) и повышенным (1) уровнем глюкозы в крови (OX) во время беременности (a); уровень глюкозы в крови (OY) у женщин, родивших крупных детей (1) и детей со среднестатистическими антропометрическими параметрами (0) (b)

Fig. 3. The weight of newborn babies (OY) in women with normal (0) and elevated (1) blood glucose levels during pregnancy (a); blood glucose levels in women who gave birth to large children (1) and children with average anthropometric parameters (0) (b)

Таблица 1. Результаты ROC-анализа для выявленных предикторов рождения крупного плода

Table 1. Results of ROS analysis for identified predictors of macrosomic birth

Показатели Indicator	AUC (95% ДИ) AUC (95% DI)	p-уровень p-level	Порог отсечения Cut-off threshold	Чувствительность (ДИ), % Sensitivity (DI), %	Специфичность (ДИ), % Specificity (DI), %
ИМТ до беременности, кг/м ² BMI before pregnancy, kg/m ²	0,744 (0,708–0,780)	0,000	25	60,3 (57,8–62,9)	62,9 (60,5–65,4)
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	0,520 (0,479–0,561)	0,342	4,5	42,1 (30–55,2)	59,3 (46,2–72,5)

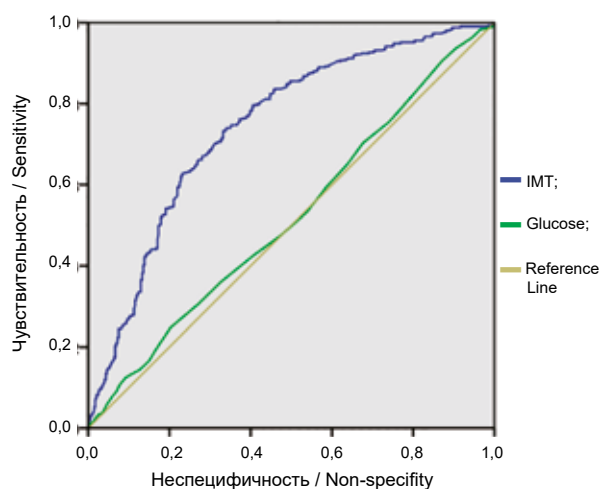


Рис. 4. ROC-кривая, построенная при анализе чувствительности и специфичности показателей индекса массы тела женщин до беременности и уровня глюкозы в крови во время беременности

Fig. 4. ROC curve was constructed when analyzing the sensitivity and specificity of women's BMI indicators before pregnancy and blood glucose levels during pregnancy

Таблица 2. Модель прогноза вероятности рождения крупного плода на основе показателя индекса массы тела женщины до беременности

Table 2. A model for predicting the probability of macrosomic birth based on woman's BMI before pregnancy

Признаки Feature	Показатели анализа Analysis indicators			Sig. (значимость) Sig. (signifi- cance)
	B (коэффициент регрессии) B (regression coefficient)	S.E. (стандартная ошибка) S.E. (standard error)	df	
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	0,182	0,018	1	0,000
Константа Constant	-4,9	0,51	1	0,000

Примечание: Chi-sq = 129,2; df = 1; p < 0,0001. Корректность предсказания: 70,2%.

Note: prediction accuracy: 70.2%.

Вероятность (p) рождения крупного ребенка на основании этой модели прогноза составляет:

$$p = 1/(1+e^{ИМТ*0,182-4,9}),$$

где e – математическая константа, равная примерно 2,718.

Добавив в модель показатель уровня глюкозы в крови, мы получили результаты, представленные в таблице 3. Добавление в модель еще одного параметра

(«Уровень глюкозы в крови») незначительно увеличивает значимость модели. Вероятность (p) рождения крупного ребенка на основании этой модели прогноза составляет:

$$p = 1/(1+e^{ИМТ*0,182+0,076*Глю-5,26}).$$

Таким образом, модели, представленные в таблицах 2, 3, могут с вероятностью до 70,3% предсказать вероятность рождения крупного ребенка.

Таблица 3. Модель прогноза вероятности рождения крупного плода на основе показателя индекса массы тела женщины до беременности и уровня глюкозы в крови

Table 3. A model for predicting the probability of macrosomic birth based on a woman's BMI before pregnancy and blood glucose levels

Признаки Feature	Показатели анализа Analysis indicators			
	B (коэффициент регрессии) B (regression coefficient)	S.E. (стандартная ошибка) S.E. (standard error)	df	Sig. (значимость) Sig. (significance)
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	0,182	0,018	1	0,000
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	0,076	0,127	1	0,55
Константа Constant	-5,26	0,76	1	0,000

Примечание: Chi-sq = 129,6; df = 2; p < 0,0001. Корректность предсказания: 70,3%.

Note: prediction accuracy: 70.3%.

Заключение

Проведенное нами исследование подтвердило, что ожирение у беременной приводит к большому риску развития не только осложнений самой беременности, но и к неблагоприятным перинатальным исходам. На основе

результатов логистической регрессии непрерывных признаков построена прогностическая модель вероятности рождения крупного плода, которая может значимо прогнозировать вероятность рождения крупного ребенка (до 70,3%) и позволит избежать перинатальных осложнений.

Литература

1. Захарко А.Ю., Митьковская Н.П., Доронина О.К. Акушерские проблемы у беременных с метаболическим синдромом. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук.* 2018;15(2):151–159. DOI: 10.29235/1814-6023-2018-15-2-151-159.
2. Kalliala I., Markozannes G., Gunter M.J., Paraskevaidis E., Gabra H., Mitra A. et al. Obesity and gynaecological and obstetric conditions: Umbrella review of the literature. *BMJ.* 2017;359:j4511. DOI: 10.1136/bmj.j4511.
3. Макарова Е.Л., Олина А.А., Терехина Н.А. Роль комплексной программы прегравидарной подготовки женщин с ожирением в профилактике гестационных осложнений. *Акушерство и гинекология.* 2020;(4):182–188. DOI: 10.18565/aig.2020.4.182-188.
4. Dolin C.D., Kominiarek M.A. Pregnancy in women with obesity. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2018;45(2):217–232. DOI: 10.1016/j.ogc.2018.01.005.
5. Аганезова Н.В., Аганезов С.С. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины. *Акушерство и гинекология.* 2016;(6):18–25. DOI: 10.18565/aig.2016.6.18-25.
6. Хромыев А.В., Макацария А.Д. Ожирение, метаболический синдром и тромбофилия. *Акушерство и гинекология.* 2017;(10):27–33. DOI: 10.18565/aig.2017.10.27-33.

7. Радынова С.Б., Иванова Е.А. Осложнения беременности и родов у женщин с ожирением. *Современные проблемы науки и образования.* 2018;(5). URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28042>.
8. Ожирение. Диабет. Беременность. Версии и контраверсии. Клинические практики. Перспективы; под ред. В.Е. Радзинского, Т.Л. Боташевой, Г.А. Котайш. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020:528.
9. Gonzalez T.L., Sun T., Koepfel A.F., Lee B., Wang E.T., Farber C.R. et al. Sex differences in the late first trimester human placenta transcriptome. *Biol. Sex Diff.* 2018;9(1):4. DOI: 10.1186/s13293-018-0165-y.
10. Mountjoy K.G. Proopiomelanocortin (POMC) neurones, POMC-derived peptides, melanocortin receptors and obesity: How understanding of this system has changed over the last decade. *J. Neuroendocrinol.* 2015;27(6):406–418. DOI: 10.1111/jne.12285.
11. Klenov V.E., Jungheim E.S. Obesity and reproductive function: A review of the evidence. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2014;26(6):455–460. DOI: 10.1097/GCO.000000000000113.
12. Nolan C.J., Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2019;16(2):118–127. DOI: 10.1177/1479164119827611.

References

1. Zakharko A.Yu., Mitkovskaya N.P., Doronina O.K. Obstetric problems in pregnant women with metabolic syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical Sciences.* 2018;15(2):151–159 (In Russ.). DOI: 10.29235/1814-6023-2018-15-2-151-159.
2. Kalliala I., Markozannes G., Gunter M.J., Paraskevaidis E., Gabra H., Mitra A. et al. Obesity and gynaecological and obstetric conditions: Umbrella review of the literature. *BMJ.* 2017;359:j4511. DOI: 10.1136/bmj.j4511.
3. Makarova E. L., Olina A. A., Terekhina N. A. The role of a comprehensive program of pregravidary training for obese women in the prevention of gestational complications. *Obstetrics and Gynecology.* 2020;(4):182–188 (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.4.182-188.
4. Dolin C.D., Kominiarek M.A. Pregnancy in women with obesity. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2018;45(2):217–232. DOI: 10.1016/j.ogc.2018.01.005.
5. Aganezova N.V., Oganezov S.S. Obesity and reproductive health of women. *Obstetrics and Gynecology.* 2016;(6):18–25 (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2016.6.18-25.
6. Khromyev A.V., Makatsariya A.D. Obesity, metabolic syndrome, and thrombophilia. *Obstetrics and Gynecology.* 2017;(10):27–33 (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2017.10.27-33.

7. Radanova S.B., Ivanova E.A. Complications of pregnancy and childbirth in women with obesity. *Modern Problems of Science and Education.* 2018;(5) (In Russ.). URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28042>.
8. Obesity. Diabetes. Pregnancy. Versions and contraversions. Clinical practice; V.E. Radzinsky, T.L. Botasheva, G.A. Kotaysh (ed.). Moscow: GEOTAR-Media; 2020:528 (In Russ.).
9. Gonzalez T.L., Sun T., Koepfel A.F., Lee B., Wang E.T., Farber C.R. et al. Sex differences in the late first trimester human placenta transcriptome. *Biol. Sex Diff.* 2018;9(1):4. DOI: 10.1186/s13293-018-0165-y.
10. Mountjoy K.G. Proopiomelanocortin (POMC) neurones, POMC-derived peptides, melanocortin receptors and obesity: How understanding of this system has changed over the last decade. *J. Neuroendocrinol.* 2015;27(6):406–418. DOI: 10.1111/jne.12285.
11. Klenov V.E., Jungheim E.S. Obesity and reproductive function: A review of the evidence. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2014;26(6):455–460. DOI: 10.1097/GCO.000000000000113.
12. Nolan C.J., Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2019;16(2):118–127. DOI: 10.1177/1479164119827611.

Информация о вкладе авторов

Савельева И.В. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание и окончательное утверждение содержания для публикации статьи.

Бухарова Е.А. – анализ и интерпретация данных, подготовка текста статьи.

Широкова О.В. – сбор и анализ литературных данных.

Носова Н.В. – разработка дизайна исследования и организация сбора данных.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Савельева Ирина Вячеславовна, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1, Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-9342-7342.

E-mail: saveljeva_iv_omsk@mail.ru.

Бухарова Елена Анатольевна, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии № 1, Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-6093-3721.


E-mail: buxarova88@mail.ru.

Широкова Ольга Вадимовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии № 1, Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-8969-1690.

E-mail: olga-v-shirokova@mail.ru.

Носова Наталья Владимировна, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии № 1, Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2362-5367.

E-mail: natalya-nosova-85@mail.ru.

 **Савельева Ирина Вячеславовна**, e-mail: saveljeva_iv_omsk@mail.ru.

Information on author contributions

Savelyeva I.V. – development of concept and design of the study, analysis and interpretation of data, writing the manuscript, and final approval of the article for publication.

Bukharova E.A. – analysis and interpretation of data and writing the manuscript.

Shirokova O.V. – collection and analysis of literature data.

Nosova N.V. – development of research design and organization of data collection.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and agreed to bear a responsibility for all aspects of the work vouching for the overall integrity of the publication.

Information about the authors

Irina V. Savelyeva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Omsk State Medical University. ORCID 0000-0001-9342-7342.

E-mail: saveljeva_iv_omsk@mail.ru.

Elena A. Bukharova, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Omsk State Medical University. ORCID 0000-0002-6093-3721.

E-mail: buxarova88@mail.ru.

Olga V. Shirokova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Omsk State Medical University. ORCID 0000-0002-8969-1690.

E-mail: olga-v-shirokova@mail.ru.

Nataliya V. Nosova, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Omsk State Medical University. ORCID 0000-0002-2362-5367.

E-mail: natalya-nosova-85@mail.ru.

 **Irina V. Savelyeva**, e-mail: saveljeva_iv_omsk@mail.ru.

Received September 24, 2020

Поступила 24.09.2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-71-78>

УДК 616-008.9-056.7-079.4:004.891

Дифференциальная диагностика наследственных болезней обмена с использованием системы на основе экспертных знаний

Н.А. Благосклонов, Б.А. Кобринский

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, 117312, Российская Федерация, Москва, пр. 60-летия Октября, 9

Аннотация

Цель исследования: создание компьютерной системы поддержки принятия решений с использованием экспертных знаний для диагностики редких наследственных болезней, целесообразность которой определяется трудностью их идентификации на долабораторном этапе.

Материал и методы. В качестве материала исследования использованы описания клинической картины лизосомных болезней накопления (ЛБН) из литературных источников. Примененные методы включали извлечение знаний, экспертные оценки, квантование возрастных интервалов, прикладные интеллектуальные сервисы для формирования базы знаний.

Результаты. Результаты исследования включают построение моделей комплексной оценки признака и интегральной оценки заболевания, на основе которых реализуется алгоритм сопоставительного анализа для оценки каждой из гипотез, выдвинутых системой. Результаты тестирования прототипа созданной экспертной системы на контрольной выборке больных мукополисахаридозами (МПС) показали эффективность 90%.

Обсуждение. В обсуждении рассмотрены несколько диагностических систем, показано их отличие от системы, представленной в настоящей работе.

Заключение. Обобщены итоги разработки интеллектуальной системы на основе знаний для диагностики ЛБН и указано на перспективы ее развития.

Ключевые слова:	компьютерная диагностика наследственных болезней обмена, экспертная система, коэффициенты модальности признаков, факторы уверенности, лизосомные болезни накопления, долабораторная диагностика.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Работа выполнена в рамках государственного задания.
Для цитирования:	Благосклонов Н.А., Кобринский Б.А. Дифференциальная диагностика наследственных болезней обмена с использованием системы на основе экспертных знаний. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(4):71–78. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-71-78 .

Differential diagnosis of hereditary metabolic diseases using the expert knowledge-based system

Nikolay A. Blagosklonov, Boris A. Kobrinskii

Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences, 9, 60-th October Anniversary pr., Moscow, 117312, Russian Federation

Abstract

Aim. The aim of the study was to create a computer decision support system using expert knowledge for the diagnosis of rare hereditary diseases due to the difficulty of their identification at the pre-laboratory stage.

Кобринский Борис Аркадьевич, e-mail: kba_05@mail.ru.

Material and Methods. Descriptions of the clinical picture of lysosomal storage diseases from literature sources were used as the research material. The methods included knowledge extraction, expert assessments, quantization of age intervals, and applied intelligent services to form a knowledge base.

Results. The results of the study include the construction of models for a complex assessment of a sign and an integral assessment of a disease, on the basis of which the comparative analysis algorithm is implemented to assess each of the hypotheses put forward by the system. The results of testing the prototype of the created expert system on a control sample of patients with mucopolysaccharidosis showed the efficiency of 90%.

Discussion. In the discussion, several diagnostic systems are considered and their distinction from the system, presented in this work, is shown.

Conclusion. The results of the development of intelligent system based on knowledge for the diagnosis of lysosomal storage diseases are summarized and the perspectives for its development are highlighted.

Keywords:	computer diagnostics of hereditary metabolic diseases, expert system, modality coefficients of signs, certainty factors, lysosomal storage diseases, pre-laboratory diagnostics.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. The work was performed as part of a state assignment.
For citation:	Blagosklonov N.A., Kobrinskii B.A. Differential diagnosis of hereditary metabolic diseases using the expert knowledge-based system. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(4):71–78. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-71-78 .

Введение

Принципиальные звенья патогенеза генных болезней можно представить в виде следующей последовательности: мутантный аллель, патологический первичный продукт, цепь биохимических процессов, поражение клеток, органов, организма [1]. Унаследованные дефекты ферментов являются причиной накопления недеградированных метаболитов. В зависимости от накапливаемого метаболита среди лизосомных болезней накопления (ЛБН) выделяют мукополисахаридозы, сфинголипидозы, муколипидозы и другие [2]. Так, при мукополисахаридозах (МПС) дефицит специфического лизосомного фермента вызывает прогрессирующее накопление гликозаминогликанов, что приводит к дисфункции клеток, тканей и многих органов [3].

Несмотря на относительную редкость отдельных нозологических форм ЛБН, при дифференциальной диагностике патологических состояний необходимо учитывать их проявление уже в неонатальном периоде, хотя встречаются и формы для взрослых [4, 5]. Хорошее знание признаков, характеризующих клиническую картину этих заболеваний, может помочь уменьшить ошибки диагностики, содействовать раннему выявлению патологии и назначению специальной терапии. Ранняя диагностика особенно важна, если доступно лечение, модифицирующее проявления заболевания [6, 7], что можно отметить в отношении ряда лизосомных болезней. Однако большая гетерогенность клинических проявлений как между, так и внутри каждого типа и подтипа этих заболеваний вызывает значительные трудности для их идентификации. Не вызывает сомнения, что существует острая необходимость в улучшении диагностики наследственных болезней [8]. В целом их идентификация представляет собой когнитивную проблему из-за комбинации факторов, которые включают редкость заболеваний и ограничения памяти человеческого мозга [9].

В связи с этим в течение многих лет ведется поиск методов компьютерной диагностики, которые могли бы максимально эффективно оказать врачам поддержку в принятии диагностических решений при наследственной

патологии. Современный анализ показал, что первичная диагностика редких болезней с использованием экспертных систем на основе анализа фенотипических признаков превышает 80% [10]. Ранее полинозологические системы были созданы в Великобритании, Австралии, Франции, России. Но следует отметить, что в настоящее время реально функционирующими и наиболее распространенными остались всего две системы. London Neurogenetics Database and Dysmorphology (LNDD) направлена на помощь в выявлении и классификации у детей дисморфических проявлений различных заболеваний [11]. В системе имеется привязка синдромов к дефектным генам, также для всех синдромов указываются коды OMIM. В настоящее время LNDD распространяется в web-версии (<https://www.face2gene.com/lmd-history/>) через систему Face2Gene [12]. В Murdoch Institute (Австралия) была создана система POSSUM (Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations), которая обеспечивает дифференциальную диагностику метаболических болезней, множественных пороков развития, тератогенных и хромосомных синдромов [13].

Однако наибольшие проблемы по-прежнему вызывает ранняя долабораторная диагностика наследственных болезней обмена, для которых отсутствуют методы скрининга новорожденных. К ним относятся, в частности, лизосомные болезни. Поэтому поиск в направлении диагностики этой патологии с использованием систем искусственного интеллекта на основе специальных знаний продолжается.

Материал и методы

В качестве материала исследования для прототипа диагностической системы были использованы описания клинической картины ЛБН (МПС, ганглиозидозы, муколипидозы), в первую очередь клинические случаи, представленные в отечественных и зарубежных статьях и монографиях (в общей сложности в 97 литературных источниках), а также в информационных базах Orphanet

(<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>), Online Mendelian Inheritance in Man – OMIM (<https://omim.org/>), Genetic and Rare Diseases Information Center – GARD (<https://rarediseases.info.nih.gov/>) и Human Phenotype Ontology – HPO (<https://hpo.jax.org/app/>).

Для МПС, рассматриваемых далее в качестве примера в настоящей статье, были отобраны 80 литературных источников. Они включают 6 типов, представленных в виде 15 клинических форм в OMIM.

Материал был разделен на основную (обучающую) и контрольную выборки из литературных источников. Обучающая выборка использовалась для извлечения знаний о ЛБН с последующим их представлением в структурированном виде. Контрольная выборка не применялась для извлечения знаний о заболеваниях, а только для тестирования разработанного прототипа системы на основе 20 публикаций в научных журналах, описывающих клинические случаи из практики (case reports).

В исследовании использовались методы онтологического инжиниринга (извлечение знаний из литературных источников и у экспертов) [14, 15]. Литературные данные анализировались путем семантического, текстологического и лингвистического методов анализа текстов. Экспертные оценки в виде факторов уверенности использовались в модификации, позволяющей оценить более одной характеристики признаков [16].

Платформа облачных вычислений IACPaaS [17] для прикладных интеллектуальных сервисов применялась для формирования проблемно-ориентированной базы знаний, обеспечивающей принятие решений.

Метод квантования по возрастным интервалам был применен для учета прогрессивности (динамики патологического процесса) ЛБН. В процессе исследования предложенная ранее шкала [18] была частично модифицирована, в результате чего 4 возрастные градации включали: 1-й год жизни, 1–3 года включительно, 4–6 лет включительно, 7 лет и старше. Эти возрастные интервалы учитывались при формировании экспертных оценок.

Специальная шкала была разработана в рамках настоящего исследования для количественной оценки коэффициентов модальности признаков.

Результаты

Разработка системы включала ряд этапов. Вначале описание клинических форм МПС из литературных источников и информационных баз были агрегированы и представлены в структурированной форме в текстологических картах [19]. Для этого различные описания клинических признаков, включая синонимы, приводились к однообразной форме. Когнитолог заносил в карты эту структурированную информацию о наличии признаков, их выраженности и частоте по каждой клинической форме заболевания с указанием возрастной группы, также указывались ссылки на источник. Названия признаков записывались на двух языках (русском, английском).

Для формализованного представления знаний в текстологической карте были разработаны и использовались следующие шкалы:

- шкала присутствия признаков в форме «+» и «–», указывающая на наличие или отсутствие симптома;
- ранговая шкала выраженности признаков, включающая 5 лингвистических оценок: очень сильно выражен, сильно выражен, умеренно выражен, слабо выражен, очень слабо выражен;

– интервальная шкала частоты встречаемости признаков: очень часто (более 80%), часто (в 60–80%), сравнительно часто (от более 30 до 60%), редко (от более 15 до 30%), очень редко (менее 15%).

На следующем этапе разработки системы текстологические карты использовались экспертами. Привлечение специалистов в области наследственных заболеваний было необходимо по ряду причин, которые необходимо учитывать: а) вариации спектра патологических проявлений, б) нечеткость манифестации признаков и динамики нарастания симптоматики, в) фенотипические особенности российской популяции, что обусловлено наличием в зарубежных литературных источниках описаний больных различных этнических групп.

Экспертами был определен необходимый перечень признаков для каждой из клинических форм ЛБН. Для 15 клинических форм МПС, рассматриваемых далее, количество таких признаков составило 22.

Для каждого признака два эксперта совместно определяли три оценки: коэффициент модальности и два фактора уверенности или меры доверия, позволяющие количественно оценить наличие манифестации и определенный уровень выраженности признаков в конкретный возрастной период.

Коэффициент модальности характеризовал диагностическую значимость признаков, которая была представлена тремя градациями, упорядоченными по степени важности: главные, необходимые и второстепенные. Фактор уверенности манифестации признака оценивался в интервале $[-1; 1]$, где «–1» соответствовало невозможности проявления признака у ребенка в определенном возрасте, «0» характеризовал норму (то есть отсутствие патологического проявления), а значения в диапазоне от 0,1 до 1 представляли собой факторы уверенности экспертов в проявлении признака. Для факторов уверенности существовало условие, что сумма отличных от «–1» значений по четырем возрастным группам для каждого признака не может превышать «1». Понятие манифестации к определенному возрасту включало сумму значений текущего и предшествующих факторов уверенности. Соответственно, в каждой из 4 возрастных групп эксперты проставляли фактор уверенности в отношении манифестации в текущем возрасте. Необходимо отметить фундаментальное различие между значениями «–1» и «0». Значение «–1» использовалось экспертами в случаях, когда признак не мог проявиться по физиологическим причинам. Например, широко расставленные зубы у детей в возрасте до 1 года невозможно выявить в связи с тем, что до 1 года прорезаются в среднем только 8 зубов, и судить по ним о межзубных промежутках не вполне корректно. «0» использовался экспертами более гибко, и данному значению соответствовали несколько ситуаций:

- манифестация признака обычно не происходит в силу физиологических возрастных особенностей, однако эксперты допускают, что такое может иметь место в виде исключения;
- манифестация признака в данной возрастной группе не происходит;
- манифестация признака уже завершилась в предыдущем возрастном периоде.

Таким образом, фактор уверенности для манифестации признака количественно характеризовал вероятность патологических изменений, вызванных в том или ином возрастном периоде накоплением гликозаминогликанов в

организме. Интервал [0; 10] аналогичным образом использовался для оценки выраженности проявления признаков.

Экспертные оценки (всего 8 796 для МПС, ганглиозидозов и мукополидозов) представлены в виде матрицы «болезни – признаки», где строки – это симптомы, а столбцы – экспертные оценки в 4 возрастных периодах по каждой из клинических форм заболеваний. В прототипе экспертной системы, реализованном на основе 15 клинических форм МПС, использовано 3 960 экспертных оценок.

При создании прототипа экспертной системы ГенДиЭС (GenDiES) для поддержки принятия диагностических решений при наследственных болезнях обмена формализованные знания по группе МПС были перенесены в облачную платформу IACPaas [17]. Подход к представлению знаний в виде онтологий, используемый в данной платформе, представлен на рисунке 1.

Это фрагмент описания МПС I типа (синдром Гурлер).

На вход диагностической системы подавалась информация о возрастах пациентов и имеющихся признаках заболеваний. Для последующего тестирования полученных гипотез были разработаны модели комплексной оценки признака и интегральной оценки заболевания.

Комплексная оценка признака определяется как произведение коэффициента модальности и факторов уверенности манифестации и выраженности признаков. В комплексной оценке признака использовался фактор уверенности манифестации к определенному возрасту. Данные оценки были рассчитаны для всех признаков в каждом из возрастных периодов каждой клинической формы МПС.

Интегральная оценка заболевания находится как сумма комплексных оценок признаков конкретной клинической формы в каждом из 4 возрастных периодов.

Интегральные оценки, полученные на основе выборки, использованной для «обучения» системы, получили название эталонных. Эталонная оценка рассчитывалась один раз по всем 22 признакам, используемым в диагностической системе для МПС. Персональная оценка, получаемая при дифференциальной диагностике новых случаев на контрольной (тестовой) выборке, рассчитывалась как сумма тех признаков, которые выявлены у пациента. Однако алгоритм сопоставительного анализа интегральных оценок с персональными для каждой из гипотез, выдвинутых системой, учитывает все наличествующие в конкретном случае признаки из возможных 22 для МПС (вне зависимости от отсутствия признаков какой-либо модальности). Кроме того, осуществлялось сопоставление количества признаков, подтверждающих (признаки «за») или опровергающих (признаки «против») каждую из диагностических гипотез. Признак считается опровергающим диагностическую гипотезу, если он не характерен для данной клинической формы.

По результатам проведения ряда экспериментальных тестирований был выбран следующий алгоритм для работы с первично полученными гипотезами.

На первом шаге анализируется количество признаков «за» и «против» в отношении каждой из диагностических гипотез.

На втором шаге подсчитывается, сколько гипотез не имеют признаков «против». На этом процесс мог бы быть закончен при наличии пяти и более гипотез. Однако в связи с нечеткостью времени манифестации признаков при рассматриваемой патологии процесс отбора гипотез продолжается за счет включения имеющих вначале хотя бы один признак

«против» и далее путем увеличения числа контрпризнаков, пока число гипотез не достигнет как минимум пяти.

На третьем шаге осуществляется вычисление персональной интегральной оценки для каждой из отобранных гипотез по присутствующим у пациента признакам. Затем осуществляется сопоставление персональной и эталонной оценок, то есть рассчитывается процент совпадений для отобранных гипотез. Таким образом находится соответствие клинических проявлений у пациента с диагностическими правилами в базе знаний. Если у пациента отсутствуют признаки, важные для определенной клинической формы заболевания, то в таком случае персональная оценка может значительно отличаться от эталонной, чем в случае отсутствия клинических проявлений второстепенных признаков.

На четвертом шаге гипотезы ранжируются по проценту совпадения персональных оценок с интегральной оценкой – от максимального к минимальному, и отбрасывается 5 первых, являющихся наиболее вероятными. В связи с этим следует отметить, что обычно в системах долабораторной дифференциальной диагностики редких заболеваний выдается ряд гипотез, включающий от 3 до 10 диагнозов или полный список по желанию пользователя [9, 10, 20].

Данный алгоритм был протестирован на 20 случаях описаний шести типов МПС из отечественных и зарубежных публикаций.

Распределение форм МПС в тестируемой выборке отображено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение форм мукополисахаридозов в тестовой выборке

Table 1. Distribution of mucopolysaccharidosis forms in the test sample

Клиническая форма мукополисахаридоза Clinical form of mucopolysaccharidosis	Количество Amount
Мукополисахаридоз I типа (синдром Гурлер) Mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome)	3
Мукополисахаридоз I типа (синдром Гурлер – Шейе) Mucopolysaccharidosis type I (Hurler – Scheie syndrome)	1
Мукополисахаридоз II типа (болезнь Хантера) Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome)	2
Мукополисахаридоз III типа А (синдром Санфилиппо А) Mucopolysaccharidosis type III A (Sanfilippo syndrome A)	1
Мукополисахаридоз III типа В (синдром Санфилиппо В) Mucopolysaccharidosis type III B (Sanfilippo syndrome B)	1
Мукополисахаридоз III типа С (синдром Санфилиппо С) Mucopolysaccharidosis type III C (Sanfilippo syndrome C)	1
Мукополисахаридоз IV типа А (синдром Моркио А) Mucopolysaccharidosis type IV A (Morquio syndrome A)	2
Мукополисахаридоз IV типа В (синдром Моркио В) Mucopolysaccharidosis type IV B (Morquio syndrome B)	1
Мукополисахаридоз VI типа (Марото – Лами синдром) Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux – Lami syndrome)	4
Мукополисахаридоз VII типа (синдром Слая) Mucopolysaccharidosis type VII (Sly syndrome)	4

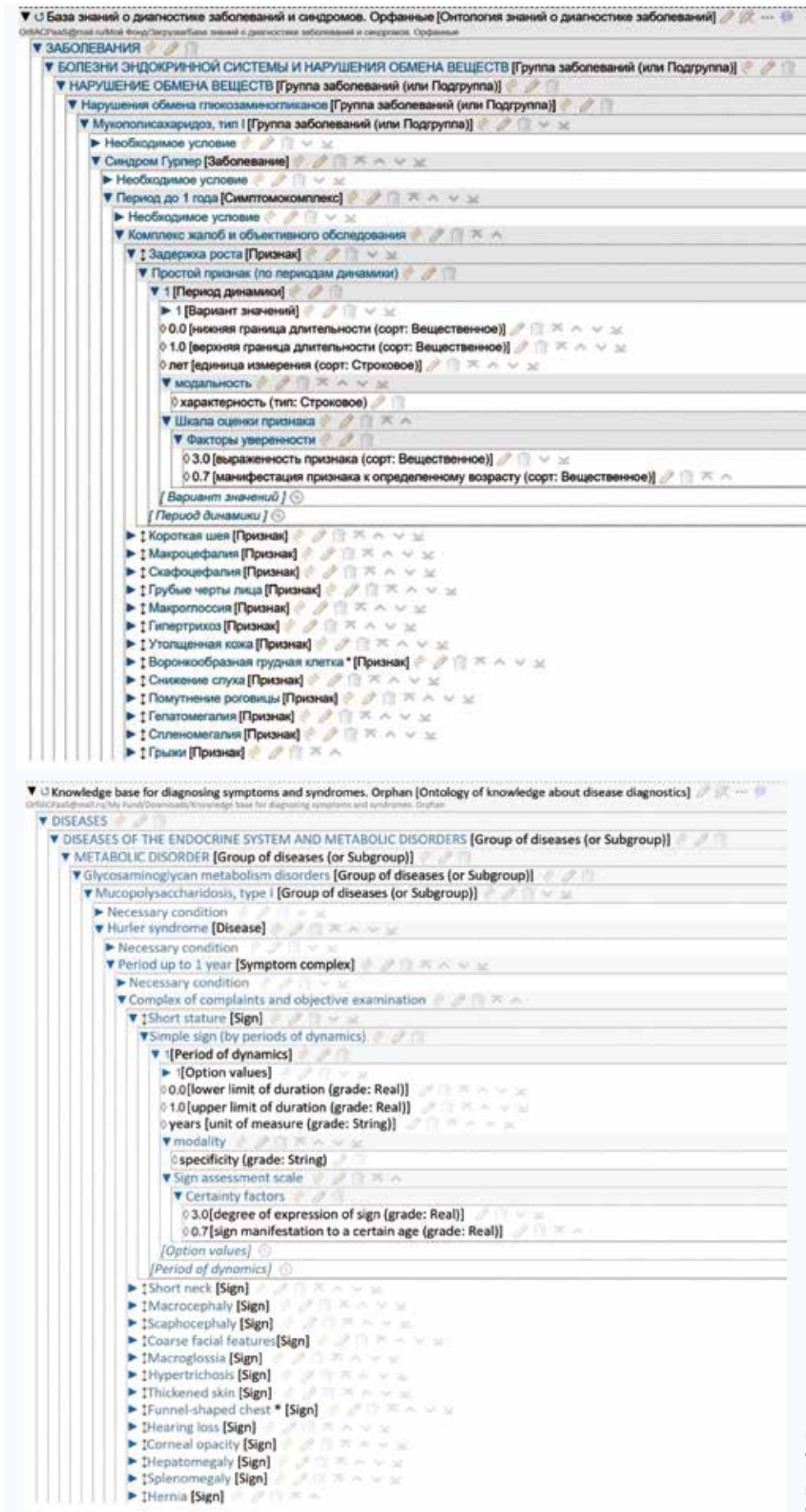


Рис. 1. Пример онтологии мукополисахаридозов на базе облачной платформы IACPaaS
Fig. 1. Example of the mucopolysaccharidosis ontology based on the IACPaaS cloud platform

Необходимо отметить, что подобное распределение МПС не является характерным, так как I и II типы встречаются чаще [21]. Такая выборка обусловлена научным интересом исследователей к менее известному VII типу (синдром Слая), который был обнаружен позднее других.

Эксперименты, осуществленные в процессе тестирования полученных прототипом системы диагностических гипотез, показали наличие сходных результатов для различных типов МПС.

По итогам проведенного эксперимента правильный диагноз среди отобранных первых пяти гипотез присутствовал в 18 случаях, что соответствует точности 90%. Последовательность диагнозов представлена в таблице 2.

Таблица 2. Позиции диагнозов по результатам тестирования прототипа экспертной системы

Table 2. Position of diagnoses on the test results of the expert system prototype

Позиция диагноза в дифференциальном ряду Position in differential row diagnosis	Количество случаев Amount cases
Первый диагноз First diagnosis	6
Второй диагноз Second diagnosis	5
Третий диагноз Third diagnosis	2
Четвертый диагноз Fourth diagnosis	3
Пятый диагноз Fifth diagnosis	2

В то же время отдельное внимание необходимо уделить двум случаям, в которых подтвержденный литературный диагноз не вошел в первые 5 по результатам диагностики с помощью системы, основанной на знаниях. В первом случае рассматривался пациент в возрасте 1 год 1 мес. с диагнозом «мукополисахаридоз VI типа» (синдром Марото – Лами). Однако системой была выдвинута гипотеза, что данная клиническая картина больше соответствует МПС I и II типов. Последующий анализ показал, что это обусловлено необычно ранней манифестацией заболевания при очень невыраженной клинической картине. Во втором случае у пациента в возрасте 2 лет с установленным диагнозом «мукополисахаридоз II типа» (синдром Хантера) верный диагноз оказался на 6-м месте среди выдвинутых гипотез и поэтому не был включен в дифференциально-диагностический ряд. Это объясняется нетипичной клинической картиной случая синдрома Хантера, который характеризовался отсутствием у пациента двух признаков (низкого роста и короткой шеи), существенных для тяжелой формы течения, которая подтверждалась задержкой развития. Нетипичное течение продолжалось, как было отмечено в описании динамики заболевания у этого пациента, когда в возрасте 7 лет рост по-прежнему соответствовал нормальному.

Обсуждение

Прогрессирующий характер ЛБН выдвигает дополнительные требования к системам компьютерной диагностики. Во-первых, это касается учета повозрастной динамики клинической картины заболеваний, во-вторых, – оценки выраженности этих проявлений.

В системе, созданной на основе данных ORPHANET, которые хорошо организованы и тщательно курируются медицинскими экспертами, у 60% пациентов правильно идентифицированное по клиническим признакам заболевание было в первой десятке списка диагнозов при недостаточно полном описании. Этот процент возрастал до 80% для скорректированных описаний клинической картины [10]. Однако следует принять во внимание, что симптомы, отсутствующие в базе данных или напрямую не связанные с предполагаемыми заболеваниями, не подлежали рассмотрению. Также в данной системе отсутствовал учет возраста диагностируемых пациентов, так как в ORPHANET представлены обобщенные (вневозрастные) описания по нозологиям. Ранжирование кандидатов в болезни с помощью статистической модели осуществлялось в семантической сети [20], где применялись метрики подобия для измерения фенотипического сходства между запросами и наследственными заболеваниями, аннотированными с использованием Human Phenotype Ontology. Как отмечают авторы, учет семантических взаимосвязей между терминами относительно эффективен для запросов, содержащих фенотипический шум или неточные клинические описания. Но в этом подходе также не была представлена возрастная динамика заболеваний. Кроме того, в протоколах объяснений выдаваемых диагностических гипотез, в отличие от представленных в настоящей работе, не были указаны подтверждающие признаки и признаки, являющиеся контраргументами.

В немецкой экспертной системе Ada DX [9] при тестировании прототипа верный диагноз среди пяти наиболее подходящих вариантов заболевания был в 53,8% случаев, а в качестве наиболее подходящего варианта заболевания – в 37,6% случаев, что ниже показателей, полученных при тестировании прототипа российской экспертной системы ГенДиЭС, представленной в настоящей публикации. Хотя несомненно интересно, что в ряде случаев Ada DX предоставила правильные рекомендации на ранних стадиях заболевания.

Эффективность созданного в рамках представленного исследования прототипа экспертной системы ГенДиЭС для диагностики наследственных болезней определяется глубоким анализом различных литературных источников в сочетании с экспертными оценками клинической картины ЛБН и применением алгоритма сопоставительного анализа выдвигаемых интеллектуальной системой гипотез, что позволило добиться всего 10% ошибок на основе данных долабораторного этапа обследования больных.

Заключение

Результат тестирования прототипа экспертной системы для диагностики ЛБН, представленный на примере МПС, продемонстрировал эффективность предложенного подхода к извлечению, представлению и последующей обработке экспертных знаний с помощью построенных моделей и алгоритма сопоставительного анализа интегральных оценок с персональными оценками в конкретном случае.

Участие двух экспертов способствовало объективизации экспертных оценок вследствие формирования коллективного мнения, нивелирующего субъективность присутствующую в знаниях и опыте любого человека.

В перспективе возможно расширение спектра наследственных болезней и создание мультинозологической облачной диагностической системы.

Литература

- Пузырев В.П. Медицинская патогенетика. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2014;18(1):7–21.
- Новиков П.В., Семьячкина А.Н. Лизосомные болезни накопления. В кн.: Основы внутренней медицины; под ред. В.С. Моисеева. М: ГЭОТАР-Медиа; 2014:780–792.
- Scarpa M., Harmatz P.R., Meesen B., Giugliani R. Outcomes of a physician survey on the type, progression, assessment, and treatment of neurological disease in Mucopolysaccharidoses. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2018;6:170022. DOI: 10.1177/2326409818759370.
- Назаренко Л.П., Назаренко М.С. Особенности раннего проявления лизосомных болезней накопления. *Медицинская генетика*. 2013; 12(9):20–24.
- Platt F.M., d'Azzo A., Davidson B.L., Neufeld E.F., Tiff C.J. Lysosomal storage diseases. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2018;4(1):27. DOI: 10.1038/s41572-018-0025-4.
- Kuiper G.-A., Meijer O.L.M., Langereis E.J., Wijburg F.A. Failure to shorten the diagnostic delay in two ultra-orphan diseases (mucopolysaccharidosis types I and III): Potential causes and implications. *Orphanet J. Rare Dis*. 2018;13(1):2. DOI: 10.1186/s13023-017-0733-y.
- Parini R., Andria G. Lysosomal storage diseases: Early diagnosis and new treatments. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2010:192.
- Blöß S., Klemann C., Rother A.K., Mehmecke S., Schumacher U., Mücke U. et al. Diagnostic needs for rare diseases and shared prediagnostic phenomena: Results of a German-wide expert Delphi survey. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172532. DOI: 10.1371/journal.pone.0172532.
- Ronicke S., Hirsch M.C., Türk E., Larionov K., Tientcheu D., Wagner A.D. Can a decision support system accelerate rare disease diagnosis? Evaluating the potential impact of Ada DX in a retrospective study. *Orphanet J. Rare Dis*. 2019;14(1):69. DOI: 10.1186/s13023-019-1040-6.
- Alves R., Piñol M., Vilaplana J., Teixidó I., Cruz J., Comas J. et al. Computer-assisted initial diagnosis of rare diseases. *Peer J*. 2016;4:e2211. DOI: 10.7717/peerj.2211.
- Baraitser M., Winter R.M. London dysmorphology database, London Neurogenetics Database & Dysmorphology Photo Library on CD-ROM; by M. Baraitser and R.M. Winte; 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2001.
- Allanson J.E., Cunniff C., Hoyme H.E., McGaughan J., Muenke M., Neri G. Elements of morphology: standard terminology for the head and face. *Am. J. Med. Gen. A*. 2009;149A(1):6–28. DOI: 10.1002/ajmg.a.32612.
- Fryer A. POSSUM (Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations). *Journal of Medical Genetics*. 1991;28(1):66–67.
- Гаврилова Т.А. Извлечение знаний: лингвистический аспект. *Intelligent enterprise: RE (Корпоративные системы)*. 2001;27(10): 24–28.
- Гаврилова Т.А., Кудрявцев Д.В., Муромцев Д.И. Инженерия знаний. Модели и методы: учебник. СПб.: Издательство «Лань»; 2016:324.
- Кобринский Б.А. Триединство факторов уверенности в задачах медицинской диагностики. *Искусственный интеллект и принятие решений*. 2018;(2):62–72. DOI: 10.14357/20718594180205.
- Грибова В.В., Петряева М.В., Окунь Д.Б., Шалфеева Е.А. Онтология медицинской диагностики для интеллектуальных систем поддержки принятия решений. *Онтология проектирования*. 2018;8(1):58–73. DOI: 10.18287/2223-9537-2018-8-1-58-73.
- Воинов А.В., Кобринский Б.А., Демикова Н.С. Интеллектуальный анализ медицинских данных с использованием процедуры словарного шкалирования. Двенадцатая национальная конференция по искусственному интеллекту с международным участием КИИ-2010: труды конференции. Т. 1. М.: Физматлит; 2010:153–160.
- Kobriniskii B.A., Blagosklonov N.A. Hybrid approach to knowledge extraction: Textual analysis and evaluations of experts. *Open Semantic Technologies for Intelligent Systems*. 2018;2(8):191–195.
- Köhler S., Schulz M.H., Krawitz P., Bauer S., Dölken S., Ott C.E. et al. Clinical diagnostics in human genetics with semantic similarity searches in ontologies. *Am. J. Hum. Genet*. 2009;85(4):457–464. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.09.003.
- Семьячкина А.Н., Новиков П.В., Воскобоева Е.Ю., Захарова Е.Ю., Букина Т.М., Смирнова Г.В. и др. Мукополисахаридозы у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2007;52(4): 22–29.
- by M. Baraitser and R.M. Winte; 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2001.
- Allanson J.E., Cunniff C., Hoyme H.E., McGaughan J., Muenke M., Neri G. Elements of morphology: standard terminology for the head and face. *Am. J. Med. Gen. A*. 2009;149A(1):6–28. DOI: 10.1002/ajmg.a.32612.
- Fryer A. POSSUM (Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations). *Journal of Medical Genetics*. 1991;28(1):66–67.
- Гаврилова Т.А. Knowledge extraction: a linguistic aspect. *Intelligent Enterprise: RE (Corporate Systems)*. 2001;27(10):24–28 (In Russ.).
- Gavrilova T.A., Kudryavcev D.V., Muromcev D.I. Knowledge engineering. Models and methods: Textbook. St.-Petersburg: Izdatel'stvo "Lan"; 2016:324 (In Russ.).
- Kobriniskii B.A. Certainty factors triunity in the medical diagnostics tasks. *Artificial Intelligence and Decision Making*. 2018;(2):62–72 (In Russ.). DOI: 10.14357/20718594180205.
- Gribova V.V., Petryaeva M.V., Okun D.B., Shalfeeva E.A. Medical diagnosis ontology for intelligent decision support systems. *Ontology of Designing*. 2018;8(1):58–73 (In Russ.). DOI: 10.18287/2223-9537-2018-8-1-58-73.
- Voinov A.V., Kobriniskii B.A., Demikova N.S. Mining medical data analysis using the dictionary scaling procedure. Twelfth National Conference on Artificial Intelligence with International Participation CAI-2010: Proc; V. 1. Moscow: Fizmatlit; 2010:153–160 (In Russ.).
- Kobriniskii B.A., Blagosklonov N.A. Hybrid approach to knowledge extraction: Textual analysis and evaluations of experts. *Open Semantic Technologies for Intelligent Systems*. 2018;2(8):191–195.
- Köhler S., Schulz M.H., Krawitz P., Bauer S., Dölken S., Ott C.E. et al. Clinical diagnostics in human genetics with semantic similarity searches in ontologies. *Am. J. Hum. Genet*. 2009;85(4):457–464. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.09.003.
- Semyachkina A.N., Novikov P.V., Voskobojeva E.Yu., Zakharova E.Yu., Bukina T.M., Smirnova G.V. et al. Mucopolysaccharidoses in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2007;52(4):22–29 (In Russ.).

References

- Пузырев В.П. Медицинская патогенетика. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2014;18(1):7–21 (In Russ.).
- Новиков П.В., Семьячкина А.Н. Лизосомные болезни накопления. In: Internal medicine basis; Moiseev V.S. (ed.). Moscow: GEOTAR-Media; 2014:780–792 (In Russ.).
- Scarpa M., Harmatz P.R., Meesen B., Giugliani R. Outcomes of a physician survey on the type, progression, assessment, and treatment of neurological disease in Mucopolysaccharidoses. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2018;6:170022. DOI: 10.1177/2326409818759370.
- Nazarenko L.P., Nazarenko M.S. The early symptoms of lysosomal storage diseases. *Medical Genetics*. 2013;12(9):20–24 (In Russ.).
- Platt F.M., d'Azzo A., Davidson B.L., Neufeld E.F., Tiff C.J. Lysosomal storage diseases. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2018;4(1):27. DOI: 10.1038/s41572-018-0025-4.
- Kuiper G.-A., Meijer O.L.M., Langereis E.J., Wijburg F.A. Failure to shorten the diagnostic delay in two ultra-orphan diseases (mucopolysaccharidosis types I and III): Potential causes and implications. *Orphanet J. Rare Dis*. 2018;13(1):2. DOI: 10.1186/s13023-017-0733-y.
- Parini R., Andria G. Lysosomal storage diseases: Early diagnosis and new treatments. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2010:192.
- Blöß S., Klemann C., Rother A.K., Mehmecke S., Schumacher U., Mücke U. et al. Diagnostic needs for rare diseases and shared prediagnostic phenomena: Results of a German-wide expert Delphi survey. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172532. DOI: 10.1371/journal.pone.0172532.
- Ronicke S., Hirsch M.C., Türk E., Larionov K., Tientcheu D., Wagner A.D. Can a decision support system accelerate rare disease diagnosis? Evaluating the potential impact of Ada DX in a retrospective study. *Orphanet J. Rare Dis*. 2019;14(1):69. DOI: 10.1186/s13023-019-1040-6.
- Alves R., Piñol M., Vilaplana J., Teixidó I., Cruz J., Comas J. et al. Computer-assisted initial diagnosis of rare diseases. *Peer J*. 2016;4:e2211. DOI: 10.7717/peerj.2211.
- Baraitser M., Winter R.M. London dysmorphology database, London Neurogenetics Database & Dysmorphology Photo Library on CD-ROM;

Информация о вкладе авторов

Кобринский Б.А. предложил концепцию исследования, осуществил сравнение с аналогичными системами, провел экспертную оценку коэффициентов модальности и факторов уверенности в качестве одного из экспертов при участии Благосклонова Н.А. как когнитолога.

Благосклонов Н.А. разработал шаблон текстологической карты, провел анализ литературных источников на русском и английском языках с последующим заполнением соответствующих текстологических карт, осуществил перенос извлеченных экспертных знаний в онтологическую систему IACPaaS, занимался разработкой и тестированием алгоритмов по дифференциальной диагностике наследственных болезней обмена.

Благосклонов Н.А. и Кобринский Б.А. анализировали полученные результаты и давали им интерпретацию.

Оба автора внесли существенный вклад в подготовку публикации, дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Благосклонов Николай Алексеевич, инженер-исследователь отдела систем поддержки принятия клинических решений, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5293-8469.

E-mail: nblagosklonov@gmail.com.

Кобринский Борис Аркадьевич, д-р мед. наук, профессор, ведущий отделом систем поддержки принятия клинических решений, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3459-8851.

E-mail: kba_05@mail.ru.

 **Кобринский Борис Аркадьевич**, e-mail: kba_05@mail.ru.

Information on author contributions

Kobriniskii B.A. proposed a research concept, carried out a comparison with similar systems. Blagosklonov N.A. developed a template for textological cards, carried out an analysis of literary sources in Russian and English, followed by filling in the corresponding textological cards. Kobriniskii B.A., as one of the experts, carried out an expert assessment of modality coefficients and certainty factors, with participation of N.A. Blagosklonov, as a cognitologist. The transfer of the extracted expert knowledge to the IACPaaS ontological system was carried out by N.A. Blagosklonov. N.A. Blagosklonov was developer and tester of algorithms for the differential diagnosis of hereditary metabolic diseases. B.A. Kobriniskii together with N.A. Blagosklonov analyzed the results obtained and gave them an interpretation.

Both authors made significant contributions to the preparation of the publication and gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Information about the authors

Nikolay A. Blagosklonov, Engineer-Researcher, Department of Decision Clinical Support Systems, Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-5293-8469.

E-mail: nblagosklonov@gmail.com.

Boris A. Kobriniskii, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Decision Clinical Support Systems, Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3459-8851.

E-mail: kba_05@mail.ru.

 **Boris A. Kobriniskii**, e-mail: kba_05@mail.ru.

Поступила 04.08.2020

Received August 04, 2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-79-86>

УДК 615.033/.034:547.56:004.942

Оценка фармакокинетических свойств изоборнилфенолов *in silico*

О.И. Острикова¹, О.Е. Ваизова¹, О.И. Алиев², Е.В. Буравлев³,
И.Ю. Чукичева³, А.В. Кучин³

¹ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634028, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 3

³ Институт химии Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», 167000, Российская Федерация, Республика Коми, Сыктывкар, ул. Первомайская, 48

Аннотация

Актуальность. В текущем процессе создания лекарств потенциал нового соединения первоначально изучается с помощью виртуальных инструментов, где активность предсказывается из его молекулярной структуры.

Цель: оценка фармакокинетических особенностей и возможной токсичности изоборнилных соединений с помощью виртуальных инструментов.

Материал и методы. В работе использовали Интернет-ресурсы, находящиеся в свободном доступе, для оценки свойств всасывания, распределения, метаболизма, выведения (ADME) и токсичности (Т) для 2,6-диизоборнил-4-метилфенол (1, Диборнол®), 2-гидрокси-3-изоборнил-5-метилбензальдегид (2), 2-((ди-н-бутиламино)метил)-6-изоборнил-4-метилфенола (3). Фармакокинетические свойства оценивали на платформе ADMETlab. Значения токсичности и физических свойств определяли в программе TEST на основе моделей количественной оценки органических веществ по принципу «структура – свойство». Оценку острой токсичности проводили на веб-сервере ProTox_II.

Результаты. Установлена степень связи с белками плазмы: 76,9% – для соединения (1), 85,9% – для соединения (2) и 91,8% – для соединения (3). Все три соединения способны к проникновению через гематоэнцефалический барьер. Диборнол не был определен как субстрат или ингибитор гликопротеина-Р в отличие от (2) и (3). Период полувыведения являлся коротким для всех трех соединений (около 2 ч), клиренс – медленным (не более 2 мл/мин*кг). Для соединений (2) и (3) был выявлен возможный токсический эффект на этапе развития организма. Также ADMETlab показал потенциальную кардио- и гепатотоксичность для соединений (2) и (3) соответственно. Все три соединения изоборнилфенолов обладают крайне низкой растворимостью в воде, что сказалось на оценке других показателей в TEST. Сервер ProTox_II продемонстрировал низкую токсичность LD50 для всех соединений (5-й класс токсичности).

Ключевые слова:	изоборнилфенолы, 2,6-диизоборнил-4-метилфенол (Диборнол), аминотетильное производное, бензальдегид, предикторный анализ, фармакокинетика (ADME), токсичность.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Острикова О.И., Ваизова О.Е., Алиев О.И., Буравлев Е.В., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Оценка фармакокинетических свойств изоборнилфенолов <i>in silico</i> . <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(4):79–86. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-79-86 .

Evaluation of pharmacokinetic properties of isobornylphenols *in silico*

Olga I. Ostrikova¹, Olga E. Vaizova¹, Oleg I. Aliev², Evgeny V. Buravlev³,
Irina Yu. Chukicheva³, Aleksandr V. Kutchin³

¹ Siberian State Medical University,
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,

3, Lenin ave., Tomsk, 634028, Russian Federation

³ Institute of Chemistry, Komi Science Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
48, Pervomayskaya str., Syktyvkar, 167000, Republic of Komi, Russian Federation

Abstract

Introduction. The potential of a new compound in the ongoing drugs discovery process is initially explored using virtual instruments, where its activity is predicted based on its molecular structure.

Aim. This study aimed to evaluate the pharmacokinetic parameters and possible toxicity of isobornyl compounds based on virtual tools.

Material and Methods. Several free Internet resources were used to assess the absorption, distribution, metabolism, excretion (ADME), and toxicity (T) of 2,6-diisobornyl-4-methylphenol (1, Dibornol), 2-hydroxy-3-isobornyl-5-methylbenzaldehyde (2), and 2-((di-n-butylamino) methyl)-6-isobornyl-4-methylphenol (3). Pharmacokinetic properties were calculated on ADMETlab platform. Toxicity and physical properties were evaluated using TEST software based on the structure-property quantification models of organic substances according to structure–property principle. Web server ProTox_II was used for acute toxicity assessment.

Results. Plasma protein binding degrees were 76,9% for (1), 85,9% for (2), and 91,8% for (3). All three compounds were capable of penetrating the blood-brain barrier. Dibornol was identified neither as a substrate nor as an inhibitor of P-glycoprotein unlike (2) and (3). The half-life of all compounds was short (about 2 hours); the clearance was slow (about 2 mL/min*kg). The study showed that (2) and (3) potentially exert the toxic effects during the developmental stage of the organism, while ADMETlab showed potential cardio- and hepatotoxicity for (2) and (3), respectively. All compounds had extremely low solubility in water, which affected the assessments of other indicators by TEST software. The ProTox_II server showed the extremely low toxicity LD50 for all compounds (toxicity class 5).

Keywords: isobornylphenols, 2,6-diisobornyl-4-methylphenol (Dibornol), aminomethyl derivative, benzaldehyde, predictive analysis, pharmacokinetics (ADME), toxicity.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Ostrikova O.I., Vaizova O.E., Aliev O.I., Buravlev E.V., Chukicheva I.Yu., Kutchin A.V. Evaluation of pharmacokinetic properties of isobornylphenols *in silico*. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(4):79–86. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-79-86>.

Актуальность

Антиоксиданты – это группа перспективных лекарственных веществ, обладающих многими цитопротективными эффектами, в частности, нейропротективным. Их применение в терапии нарушений мозгового кровообращения широко обсуждается с тех пор, как появились доказательства наличия окислительного стресса при ишемии мозга [1]. При снижении мозгового кровотока нарушаются процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях, прекращается перенос кислорода до цитохромоксидазы, что стимулирует образование свободных радикалов (СР) [2]. Образование СР – это значимый

компонент развития эндотелиальной дисфункции и эндогенной интоксикации [3].

Имеются доказательства того, что высокое содержание антиоксидантов в плазме крови свидетельствует о низком риске церебрального инсульта, однако исследования дополнительного приема антиоксидантов не показали обнадеживающих результатов [1]. Тем не менее клинические рекомендации терапии острого нарушения мозгового кровообращения предполагают необходимость восстановления кровотока в зоне ишемии, нейропротекцию [4].

Пространственно-затрудненные (экранированные) фенолы обеспечивают торможение процессов радикального

окисления, а эффективность этого торможения и активность действия соединения, в конечном итоге, определяются природой заместителя в орто- и пара-положениях [5]. Изоборнилфенолы в реакциях инициированного окисления этилбензола показывают высокую константу скорости взаимодействия с пероксильными радикалами [6]. Биологическая активность этих веществ опосредована их способностью встраиваться в мембраны и участвовать в регуляции процессов окислительной деградации липидов под действием СР [7].

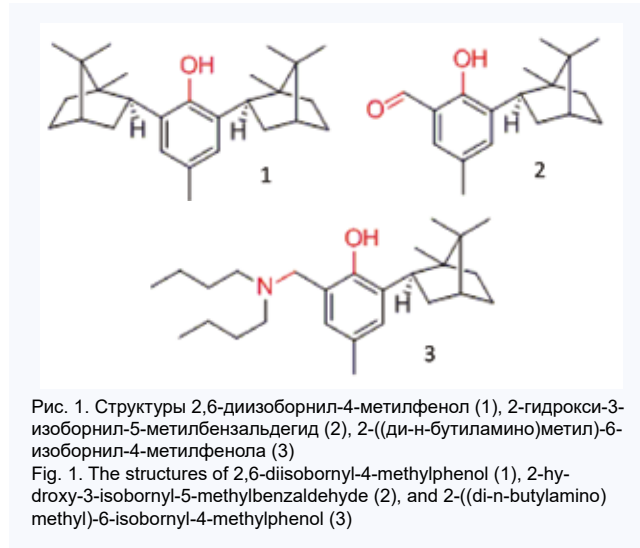
Лекарственные субстанции, демонстрирующие эффективность *in vitro*, могут быть неэффективны *in vivo* благодаря физико-химическим особенностям и низкой биодоступности [8].

В текущем процессе создания лекарственных препаратов потенциал нового соединения часто первоначально изучается с помощью виртуальных инструментов. Возможность соединения проявлять полезную терапевтическую активность (иногда называемую Druglikeness) предсказывается из его молекулярной структуры [9]. Прогнозирование биодоступности и обуславливающих ее свойств, таких как растворимость и липофильность, является важным до момента начала синтеза потенциального кандидата. Это может быть лучшим способом избежать возможных экологических проблем, истощения затрат реагентов и времени [10].

Сервисы и программы для прогностического моделирования физико-химических свойств, токсичности и фармакологических эффектов построены на моделях QSAR/QSPR (количественное соотношение «структура – биологическая активность/структура – свойство») [10]. В настоящий момент представлено более 200 инструментов для оценки различных сторон фармакокинетических свойств соединений (<http://www.vls3d.com/>). Согласно анализу публикаций в PubMed, для виртуального скрининга и лучшего прогноза потенциала веществ используют сразу несколько программ, поскольку каждый сервис построен на своей математической модели и предикторах [11]. Для оценки возможных взаимодействий и фармакологических эффектов хорошо себя зарекомендовали PASS online (Институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, Россия) и SwissTargetPrediction (Swiss Institute of Bioinformatics, Швейцария). Многопрофильная платформа ChemAxon представляет портфель многофункциональных продуктов с 2010 г., но требуется покупка лицензии. Сервис ADMETSAR (East China University of Science and Technology, Китай), разработанный в 2012 г. и глобально обновленный в 2018 г., предлагает комплексный анализ фармакокинетики. OPERA 2.0 осуществляет прогнозирование физико-химических свойств и конечных точек экологической токсичности, TEST. 3.0 (United States Environmental Protection Agency, США) – прогнозирование экологической токсичности, применяется с 2013 г. SwissADME (Swiss Institute of Bioinformatics, Швейцария) – молодая платформа. Несмотря на то, что первые упоминания встречаются с 2017 г., в настоящий момент платформа достаточно популярна, предлагает много методов и оценок, предпочтительна для малых молекул. ADMETlab (Central South University, Китай) – относительно новая платформа (применяется с 2018 г.) с хорошими перспективами, предлагает расширенный анализ химических соединений.

Изоборнильные соединения (рис. 1) синтезированы и подробно описаны авторским коллективом под руковод-

ством профессора А.В. Кучина: 2-гидрокси-3-изоборнил-5-метилбензальдегид является промежуточным продуктом синтеза азотсодержащих изоборнилфенолов [12, 13]. 2,6-диизоборнил-4-метилфенол (1, Диборнол®) активно изучается и прошел доклинические исследования на моделях ишемии/реперфузии головного мозга [14].



Цель данного исследования: оценка фармакокинетических особенностей и возможной токсичности изоборнильных соединений с помощью виртуальных инструментов.

Материал и методы

В работе использовано несколько свободных Интернет-ресурсов. Платформа ADMETlab предоставляет свободно доступный веб-интерфейс для систематической оценки фармакокинетических свойств химических соединений; состоит из четырех основных модулей: «Анализ сходства с лекарствами», «Прогноз фармакокинетики», «Систематическая оценка» и «Поиск сходства». В ходе исследования оценивали ряд количественных и качественных показателей. Оценка основных физико-химических свойств включала: растворимость в воде (LogS), липофильность (LogD_{7,4}) – распределение между водной фазой (фосфатный буфер при pH7,4) и несмешиваемым с водой органическим растворителем (обычно октанолом), коэффициент распределения липофильности (LogP) при равновесных концентрациях. Способность к абсорбции в кишечнике определяли по прогнозируемой кишечной проницаемости (PAPP) на модели клеток линии Caco-2. Качественно оценивали способность соединений быть ингибитором (Pgp-Inhibitor) или субстратом (Pgp-Substrate) гликопротеина-P, кишечной абсорбции человека (HIA). На модели классификации, основанной на физико-химических дескрипторах, рассчитывали биодоступность, превышающую 30%, при пероральном приеме (F30%). Распределение производных изоборнилфенолов оценивали по трем параметрам: связывание с белками плазмы (PPB, %), объем распределения (VD) и по категориальному показателю возможности проникновения через гематоэнцефалический барьер (BBB permeability). Метаболизм определяли по возможности взаимодействия с пятью цитохромами – CYP1A2, CYP3A4,

CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6. Для оценки элиминации рассчитывали клиренс и период полувыведения. Оценку токсичности проводили по 6 качественным показателям и расчету дозы острой токсичности при применении внутрь (LD50). Кардиотоксичность в ADMETlab определялась по вероятности блокады гена hERG, что может приводить к аритмии и удлинению интервала QT, гепатотоксичность (H-HT) – по токсичности реактивных метаболитов, мутагенность – по тесту Эймса (AMES). ADMETlab позволяет оценить вероятность иммунных реакций, приводящих к сенсibilизации кожи (SkinSen), медикаментозному поражению печени (DILI) и рассчитать максимальную рекомендуемую суточную дозу для человека (FDAMDD). FDAMDD – это предполагаемый верхний предел дозы, при превышении которого эффективность препарата не увеличивается, и/или нежелательные побочные эффекты начинают перевешивать положительные [15].

Программа TEST (<https://www.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>) оценивает значения экологической токсичности и физические свойства органических соединений на основе молекулярной структуры химического вещества с использованием методологий количественных соотношений «структура – активность» (QSAR). QSAR – это математические модели, используемые для прогнозирования показателей токсичности на основе физических характеристик структуры химических веществ (молекулярные дескрипторы) [16].

ProTox_II (http://tox.charite.de/prottox_II/) – веб-сервер оценки острой пероральной токсичности на крысах. Формат представления молекул для всех использованных ресурсов – SMILE или графическое представление с использованием Marvin JS.

Результаты и обсуждение

Веб-сервер ADMETlab определяет степень сходства изучаемого соединения с известными лекарственными средствами. Программа опирается на эмпирические правила, помогающие выявить хорошую биодоступность молекулы (*per os*). Правило Липинского основано на молекулярной массе не более 500, содержании атомов N или O не более 10 и не более 5 групп OH или NH в качестве доноров водородной связи, достаточной растворимости в воде ($\text{LogP} \leq 5$). Фильтр Гхоша является его модификацией и основывается на коэффициенте $\text{LogP}(-5,6 < \text{logP} < -0,4)$, молекулярной массе ($160 < \text{Mm} < 480$), молярной рефракции ($40 < \text{Mr} < 130$) и числе атомов ($20 < n \text{ атомов} < 70$). Правило Липинского выполнялось для всех соединений лишь на 75% из-за низкой растворимости, фильтр Гхоша для Диборнола и (3) не выполнялся на 100% из-за крайне низкой растворимости в воде (logP 8,16 и 6,64 соответственно).

Правило Опри определяет вероятность для химического соединения быть потенциальным лекарственным средством как более высокую, если количество колец не более 3, жестких связей – не более 18 и вращающихся – не более 6. Правило Опри не выполнялось для соединений (1) и (2) из-за низкого числа способных к ротации связей, их всего 2. Правила Вебера и Варма выполнялись для всех соединений.

Прогноз ADMET представлен в таблице 1. В этом прогнозе показана крайне низкая растворимость всех соединений в воде (менее 1 мг/л), высокая липофильность ($\text{logD}_{7,4} > 3,5$) с умеренным метаболизмом и плохая проницаемость липидного биослоя из-за низкой растворимости.

Таблица 1. Характеристики оценки лекарственного подобия по данным веб-сервера ADMETlab

Table 1. Characteristics of druglikeness analysis based on data of ADMETlab Web server

Характеристики Parameters	2,6-диизоборнил-4-метил-фенол 2,6-diisobornyl-4-methylphenol	2-гидрокси-3-изоборнил-5-метил-бензальдегид 2-hydroxy-3-isobornyl-5-methylbenzaldehyde	2-((ди-н-бутиламино)метил)-6-изоборнил-4-метилфенол 2-((di-n-butylamino)methyl)-6-isobornyl-4-methylphenol
	1	2	3
Растворимость LogS, log моль/л (мг/мл) Solubility LogS, log mol/L (mg/mL)	-7,694 (0,008)	-5,576 (0,718)	-6,036 (0,342)
Липофильность LogD _{7,4} Distribution coefficient D LogD _{7,4}	4,392	3,382	2,384
Липофильность LogP Distribution coefficient P LogP	8,163	5,046	6,643
PAPP (проницаемость Caco2), см/с PAPP (Caco-2 permeability), cm/s	-4,658	-4,493	-4,941
Способность ингибировать гликопротеинP Ability to inhibit glycoprotein-P	-	+	++
Способность выступать субстратом гликопротеина-P Ability to be glycoprotein-P substrate	-	-	-
Абсорбция в кишечнике человека Human intestinal absorption	++	++	++
Биодоступность 30% (F30%) 30% Bioavailability (F30%)	+	+	-
Связывание с белками плазмы, % Plasma protein binding, %	76,9	85,9	91,8
Объем распределения, л/кг Volume of distribution, L/kg	0,914	0,812	0,781
Способность проникать через гематоэнцефалический барьер Blood-brain barrier permeability	+++	+++	+++
Период полуэлиминации (T _{1/2}), ч Half life (T _{1/2}), h	2,231	2,152	2,342
Клиренс, мл/мин*кг Clearance, mL/min*kg	1,7	1,89	1,92
Кардиотоксичность (блокада hERG) Cardiotoxicity (hERG blockade)	-	-	+
Гепатотоксичность Human hepatotoxicity	-	+	-
Кожная сенсibilизация Skin sensitization	-	+	+

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристики Parameters	2-((ди-н-бутиламино)метил)-6-изоборнил-4-метилфенол		
	1	2	3
LD50 при введении внутрь, -log моль/кг (мг/кг)	3,036 (348,5)	2,181 (1782,5)	2,8 (588,9)
LD50 upon administration (LD50 of acute toxicity), -log mol/kg (mg/kg)			

Примечание: «+» – вероятность проявления качественного признака, «-» – вероятность проявления качественного признака незначительна.

Note: “+” – probability of qualitative attribute manifestation, “-” – the probability of manifestation of a qualitative attribute is negligible.

Значения кишечной проницаемости выше оптимального. Ресурс позволяет определять, является ли изучаемое соединение субстратом или ингибитором гликопротеина-Р. Гликопротеин-Р известен как переносчик лекарств, его преобладающая локализация – мембраны клеток слизистой оболочки кишечника, гепатоцитов, клеток, образующих гематоэнцефалический барьер. Высокая активность гликопротеина-Р снижает биодоступность лекарственных средств, уменьшает их способность к проникновению через гистогематические барьеры, вызывает множественную лекарственную устойчивость опухолевых клеток. В ходе нашего исследования Диборнол не был определен как субстрат или ингибитор гликопротеина-Р, в то время как остальные изучаемые соединения могут быть его ингибиторами. Для всех трех соединений

было показано, что абсорбция в кишечнике не превышает 30% (НИА), а биодоступность до 30% характерна для Диборнола и соединения (2). Согласно проведенным фармакокинетическим исследованиям, реальная биодоступность Диборнола в водном растворе при пероральном введении крысам в дозе 10 мг/кг составляет 25,5% [17]. Все соединения проявили способность связываться с белками плазмы крови и проникать через гематоэнцефалический барьер, что является характерным для высоколипофильных соединений. Связанная фракция составила 76,9% для Диборнола, 85,9% – для соединения (2), 91,8% – для соединения (3). При оценке возможного метаболизма было показано, что все изучаемые соединения являются субстратами цитохрома P450 CYP3A4 и P450 CYP2C19. Соединение (2) может выступать в качестве ингибитора P450 CYP1A2. Кроме того, соединение (3) проявляет свойства ингибитора P450 CYP2D6 и способно быть субстратом для P450 CYP2C9 и CYP3A. Период полувыведения для всех трех производных изоборнилфенолов является коротким (около 2 ч), а клиренс – медленным (не более 2 мл/мин*кг).

Потенциальной кардиотоксичностью (блокада *hERG*) обладает соединение (3), а гепатотоксичностью (Н-НТ) – соединение (2). Также эти соединения способны вызывать сенсибилизацию кожи. Результат оценки мутагенности в расчетном тесте Эймса был отрицательным для всех соединений, как и возможность лекарственной травмы печени. При экстраполяции результатов доз от животных к человеку не выявлено потенциальных максимальных суточных доз. По результатам оценки острой токсичности (LD50) производные изоборнилфенола (2) и (3) показаны как низкотоксичные (501–5000 мг/кг), а Диборнол – как токсичное соединение (51–500 мг/кг). Сравнение полученных результатов с критериями глобальной системы классификации химических веществ [18] продемонстрировало, что соединения были отнесены к 4-му классу токсичности.

Программа TEST позволила сделать количественный расчет экологических характеристик токсичности (табл. 2).

Таблица 2. Параметры токсичности, определенные в программе TEST

Table 2. Toxicity parameters according to TEST software

Характеристики Parameters	2-((ди-н-бутиламино)метил)-6-изоборнил-4-метилфенол		
	1	2	3
<i>Fathead minnow</i> LC50 96 ч, log10 моль/л	6,56	5,64	6,14
<i>Fathead minnow</i> LC50 96 h, log10 mol/L			
<i>Fathead minnow</i> LC50 96 ч, мг/л	0,1	0,63	0,28
<i>Fathead minnow</i> LC50 96 h, mg/L			
<i>Daphnia magna</i> LC50 48 ч, log10 моль/л	6,55	5,63	5,93
<i>Daphnia magna</i> LC50 48 h, log10 mol/L			
<i>Daphnia magna</i> LC50 48 ч, мг/л	0,11	0,64	0,46
<i>Daphnia magna</i> LC50 48 h, mg/L			
<i>T. pyriformis</i> IGC50 48 ч, log10 моль/л	–	4,68	6,33
<i>T. pyriformis</i> IGC50 48 h, mol/L			
<i>T. pyriformis</i> IGC50 48 ч, мг/л	–	5,66	0,18
<i>T. pyriformis</i> IGC50 48 h, mg/L			
LD50 при приеме внутрь (крысы) log10, моль/кг	3,97	2,09	3,00
Oral rat LD50 log10, mol/kg			
LD50 при приеме внутрь (крысы), мг/кг	40,36	2210,87	385,16
Oral rat LD50, mg/kg			

Окончание табл. 2
End of table 2

Характеристики Parameters	2,6-диизоборнил-4-метилфенол 2,6-diisobornyl-4-methylphenol	2-гидрокси-3-изоборнил-5-метилбензальдегид 2-hydroxy-3-isobornyl-5-methylbenzaldehyde	2-((ди-н-бутиламино)метил)-6-изоборнил-4-метилфенол 2-((di-n-butylamino) methyl)-6-isobornyl-4-methylphenol
	1	2	3
Биоаккумуляция Bioaccumulation factor	–	3,24	169,32
Токсичность Developmental toxicant	Не токсично Non toxic	Токсично Toxic	Токсично Toxic
Мутагенность Mutagenicity	–	Отсутствует Negative	Отсутствует Negative
Растворимость в воде, log ₁₀ моль/л Solubility in water, log ₁₀ mol/L	6,33	3,54	4,58
Растворимость в воде, мг/л Solubility in water, mg/L	0,18	80,89	10,18

Примечание: «–» – расчет невозможен или вне модели.

Note: “–” – calculation is impossible or beyond the model.

Сравнение полученных результатов с критериями, согласно глобальной системе классификации химических веществ [18], показало, что соединения были отнесены ко 2-му классу токсичности. Рассчитанные дозы LD₅₀ коррелируют с дозами, полученными по результатам анализа ADMETlab, но несколько отличаются. Расчетная летальная концентрация, вызывающая гибель 50% экспериментальных объектов в течение 96 ч (LC₅₀ 96 ч) для рыб *Fathead minnow* и расчетная летальная концентрация, вызывающая гибель 50% экспериментальных объектов в течение 48 ч (LC₅₀ 48 ч) для водных рачков *Daphnia magna*, составили менее 1 мг/л для всех соединений. Одним из дескрипторов этой модели, оказывающих значимое влияние на результат, является водорастворимость. Была показана крайне низкая растворимость (0,18 мг/л) для Диборнола, для остальных соединений она не превышала 100 мг/л. Поскольку водорастворимость определена как очень низкая, соответственно, все рассчитываемые показатели могут быть смещены в негативную сторону. Для Диборнола расчет острой токсичности (концентрация вещества, при которой подавляется 50% роста (IGC₅₀) популяции инфузорий *Tetrahymena pyriformis* в течение 48 ч), не входит в область применения модели. Расчет коэффициента биоаккумуляции также был расценен как ненадежный для всех соединений. Расчет токсичности при приеме внутрь у крыс определил Диборнол как соединение, относящееся к 3-му классу токсичности, (3) – к 4-му классу, (2) – к 5-му классу токсичности. В то же время Диборнол был определен как соединение, не обладающее токсичностью в период развития организма (Developmental toxicant).

Сервер ProTox_II показал значения острой токсичности при приеме внутрь у крыс для соединений (2) и

(3) – 2800 мг/кг с вероятностью, равной 94%, для Диборнола – 4800 мг/кг с вероятностью, равной 70%. Предсказанная низкая токсичность Диборнола была подтверждена в экспериментальных исследованиях, поскольку согласно исследованиям, проведенным по изучению острой токсичности Диборнола при внутрибрюшинном и внутрижелудочном введении у мышей, смертности в группах экспериментальных животных не наблюдалось, а LD₅₀ не была достигнута [19].

Заключение

Результаты оценки веществ с потенциальными гемореологическими и цитопротекторными свойствами показали вероятную кардиотоксичность для 2-((ди-н-бутил-амино)метил)-6-изоборнил-4-метилфенола и гепатотоксичность для 2-гидрокси-3-изоборнил-5-метилбензальдегида, а также способность к сенсбилизации кожи для обоих соединений. Проникновение через гематоэнцефалический барьер считается негативной характеристикой, а в случае терапии нарушений мозгового кровообращения, напротив, является желательным, с точки зрения развития цитопротективного эффекта. Диборнол обладает крайне низкой растворимостью в воде, что занижает его оценку как потенциального лекарственного средства. Оценка острой токсичности изученных соединений неоднозначна за счет изоборнилфенольного радикала и сильно отличается в разных программах. На основе суммарной оценки рассчитанных параметров фармакокинетики и токсичности дальнейшее доклиническое изучение 2-гидрокси-3-изоборнил-5-метилбензальдегида и 2-((ди-н-бутиламино)метил)-6-изоборнил-4-метилфенола может быть признано нецелесообразным, а 2,6-диизоборнил-4-метилфенола (Диборнол) – потенциально перспективным.

Литература

- Шмырев В.И., Крыжановский С.М. Антиоксиданты в комплексной терапии острого периода ишемического инсульта. *Эффективная фармакотерапия*. 2010;(18):12–16.
- Чуканова Е.И., Ходжамжаров Б.Э., Чуканова А.С. Современные возможности коррекции оксидантного стресса при острой ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(11):79–82.
- Новикова Н. Дисфункция эндотелия – новая мишень медикаментозного воздействия при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Врач*. 2005;8:51–53.
- Хабарова А.А., Быстров М.В., Хасанова Н.М., Орлова С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пострадавших с острыми нарушениями мозгового кровообращения в чрезвычайных ситуациях. М.; 2015:16.
- Щетинин П.П., Щетинина А.П. Механизмы реализации антирадикальной активности пространственно затрудненных фенолов.

- Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2016;12(3):112–114.
- Мазалецкая Л.И., Шелудченко И.Н., Шишкина Л.Н., Кучин А.В., Федорова А.В., Чукичева И.Ю. Кинетические характеристики реакции изоборнилфенолов с пероксирадикалами. *Нефтехимия*. 2011;51(5):354–359.
 - Луцкий М.А., Земсков А.М., Разуваева В.В., Лушникова Ю.П., Карпова О.Ю. Окислительный стресс-индикатор метаболических нарушений в патогенезе мозгового инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2016;116(8):24–29. DOI: 10.17116/jnevro20161168224-29.
 - Сеткина С.Б., Хишова О.М. Биофармацевтические аспекты технологии лекарственных средств и пути модификации биодоступности. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2014;13(4):162–172.
 - Gurjar V.K., Pal D. Design, *in silico* studies, and synthesis of new 1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid analogues and evaluation of their H1R antagonism effects. *RSC Advances*. 2020;10(23):13907–13921. DOI: 10.1039/D0RA00746C.
 - Раевский О.А. Физико-химические дескрипторы в предсказании ADMET характеристик лекарственных веществ. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2007;7(4):2-1913-2-1913.
 - Mayr F., Vieider C., Temml V., Stuppner H., Schuster D. Open-access activity prediction tools for natural products. Case Study: hERG Blockers. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* 2019;110:177–238. DOI: 10.1007/978-3-030-14632-0_6.
 - Buravlev E.V., Chukicheva I.Y., Kutchin A.V. Simple resolution of racemic salicylic aldehydes having an isobornyl substituent. *Synthetic Communications*. 2009;39(20):3639–3646. DOI: 10.1080/00397910902792648.
 - Шевченко О.Г., Плюснина С.Н., Буравлев Е.В., Чукичева И.Ю., Федорова И.В., Щукина О.В. и др. Закономерности «структура – гемолитическая активность» производных изоборнилфенолов. *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2017;66(10):1881–1890. DOI: 10.1007/s11172-017-1962-x.
 - Plotnikov M.B., Aliev O.I., Sidekhmenova A.V., Popova E.V., Ostrikova O.I., Kuchin A.V. et al. Synthesis and antiradical and hemorheological activity of compounds based on 2,6-diisobornyl- 4-methylphenol and polysaccharides. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018;51(10):863–866. DOI: 10.1007/s11094-018-1705-9.
 - Dong J., Wang N.-N., Yao Z.-J., Zhang L., Cheng Y., Ouyang D. et al. ADMETlab: a platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database. *J. Cheminform*. 2018;10(1):29. DOI: 10.1186/s13321-018-0283-x.
 - Sushko I., Novotarskyi S., Körner R., Pandey A.K., Cherkasov A., Li J. et al. Applicability domains for classification problems: Benchmarking of distance to models for AMES mutagenicity set. *J. Chem. Inf. Model*. 2010;50(12):2094–2111. DOI: 10.1021/ci100253r.
 - Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Яновская Е.А., Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Удут В.В. и др. Биодоступность фенольного антиоксиданта 4-метил-2,6-диизоборнилфенола при пероральном введении. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016;161(4):494–496.
 - Согласованная на глобальном уровне система классификации и маркировки химических веществ (СГС). Шестое пересмотренное издание. Организация Объединенных Наций; 2017. URL: http://www.unece.org/ru/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev07/07files_e0.html (дата обращения: 12.09.2020).
 - Иванов И.С. Нейропротекторная и антиромбогенная активность 4-метил-2,6-диизоборнилфенола: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск; 2009:23.
 - Mayr F., Vieider C., Temml V., Stuppner H., Schuster D. Open-access activity prediction tools for natural products. Case Study: hERG Blockers. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* 2019;110:177–238. DOI: 10.1007/978-3-030-14632-0_6.
 - Buravlev E.V., Chukicheva I.Y., Kutchin A.V. Simple resolution of racemic salicylic aldehydes having an isobornyl substituent. *Synthetic Communications*. 2009;39(20):3639–3646. DOI: 10.1080/00397910902792648.
 - Shevchenko O.G., Plyusnina S.N., Buravlev E.V., Chukicheva I.Yu., Fedorova I.V., Shchukina O.V. et al. Structure – hemolytic activity relationships in isobornylphenols derivatives. *Russian Chemical Bulletin*. 2017;10:1881–1890 (In Russ.). DOI: 10.1007/s11172-017-1962-x.
 - Plotnikov M.B., Aliev O.I., Sidekhmenova A.V., Popova E.V., Ostrikova O.I., Kuchin A.V. et al. Synthesis and antiradical and hemorheological activity of compounds based on 2,6-diisobornyl- 4-methylphenol and polysaccharides. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018;51(10):863–866. DOI: 10.1007/s11094-018-1705-9.
 - Dong J., Wang N.-N., Yao Z.-J., Zhang L., Cheng Y., Ouyang D. et al. ADMETlab: a platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database. *J. Cheminform*. 2018;10(1):29. DOI: 10.1186/s13321-018-0283-x.
 - Sushko I., Novotarskyi S., Körner R., Pandey A.K., Cherkasov A., Li J. et al. Applicability domains for classification problems: Benchmarking of distance to models for AMES mutagenicity set. *J. Chem. Inf. Model*. 2010;50(12):2094–2111. DOI: 10.1021/ci100253r.
 - Chernysheva G.A., Smolkova V.I., Yanovskaya E.A., Kuchin A.V., Chukicheva I.Yu., Uдут V.V. et al. Oral bioavailability of the phenolic antioxidant 4-methyl-2,6-diisobornylphenol. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016;161(4):505–507 (In Russ.). DOI: 10.1007/s10517-016-3448-5.
 - Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals (GHS). Sixth revised edition. United Nations; 2017. URL: http://www.unece.org/ru/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev07/07files_e0.html (available at 12.09.2020) (In Russ.).
 - Ivanov I.S. Neuroprotective and antithrombotic activity of 4-methyl-2,6-diisobornylphenol: Abstr. ... Cand. Sci. (Biol.). Tomsk; 2009:23 (In Russ.).

References

Информация о вкладе авторов

Острикова О.И. – разработка концепции и дизайна исследования, получение, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Ваизова О.Е., Алиев О.И. – участие в переработке статьи и выполнении интеллектуально значимой работы, окончательное утверждение

Information on author contributions

Ostrikova O.I. – development of study concept and design, verification of essential intellectual content, generation, analysis, and interpretation of data, and final approval of the manuscript for publication.

Vaizova O.E., Aliev O.I. – participation in the revision of the article and the performance of intellectually significant work.

содержания для публикации рукописи.

Буравлев Е.В., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. – разработка оригинальных молекул и синтез вещества, участие в подготовке рукописи.

Buravlev E.V., Chukicheva I.Yu., Kuchin A.V. – development of original molecules and synthesis of substances, participation in the preparation of the manuscript.

Сведения об авторах

Острикова Ольга Ивановна, ассистент, кафедра медицинской и биологической кибернетики, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-3147-4044.

E-mail: ostrikolga@mail.ru.

Ваизова Ольга Евгеньевна, д-р мед. наук, профессор, кафедра фармакологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4083-976X.

E-mail: vaizova@mail.ru.

Алиев Олег Ибрагимович, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория фармакологии кровообращения, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9788-1235.

E-mail: oal67@yandex.ru.

Буравлев Евгений Владимирович, канд. хим. наук, старший научный сотрудник, лаборатория органического синтеза и химии природных соединений, Институт химии Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук». ORCID 0000-0002-7580-982X.

E-mail: eugeneburavlev@gmail.com.

Чукичева Ирина Юрьевна, д-р хим. наук, профессор РАН, главный научный сотрудник, лаборатория органического синтеза и химии природных соединений, Институт химии Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук». ORCID 0000-0002-7346-0812.

E-mail: chukichevaiy@mail.ru.

Кучин Александр Васильевич, д-р хим. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующий лабораторией органического синтеза и химии природных соединений, Институт химии Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук». ORCID 0000-0003-4322-7961.

E-mail: kutchin-av@mail.ru.

 **Острикова Ольга Ивановна**, e-mail: ostrikolga@mail.ru.

Information about the authors

Olga I. Ostrikova, Assistant Professor, Department of Medical and Biological Cybernetics, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-3147-4044.

E-mail: ostrikolga@mail.ru.

Olga E. Vaizova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pharmacology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-4083-976X.

E-mail: vaizova@mail.ru.

Oleg I. Aliev, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Pharmacology of Blood Circulation, Research Institute of Pharmacology and Regenerative. E.D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9788-1235.

E-mail: oal67@yandex.ru.

Evgeny V. Buravlev, Cand. Sci. (Chem.), Senior Research Scientist, Laboratory of Organic Synthesis and Chemistry of Natural Compounds, Institute of Chemistry, Komi Science Center, Ural Branch of Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-7580-982X.

E-mail: eugeneburavlev@gmail.com.

Irina Yu. Chukicheva, Dr. Sci. (Chem.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Laboratory of Organic Synthesis and Chemistry of Natural Compounds, Institute of Chemistry, Komi Science Center, Ural Branch of Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-7346-0812.

E-mail: chukichevaiy@mail.ru.

Aleksandr V. Kutchin, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory of Organic Synthesis and Chemistry of Natural Compounds, Institute of Chemistry, Komi Science Center, Ural Branch of Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4322-7961.

E-mail: kutchin-av@mail.ru.

 **Olga I. Ostrikova**, e-mail: ostrikolga@mail.ru.

Received September 28, 2020

Поступила 28.09.2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-87-94>

УДК 612.014.423/.426:004.942

Исследование возможности измерений диэлектрической проницаемости органов и тканей человека средствами радиолокационного зондирования и математического моделирования

Б.И. Авдоченко¹, В.Д. Репенко¹, А.В. Убайчин¹, А.В. Фатеев¹,
Н.Д. Хатьков¹, V. Issakov²

¹ Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники, 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 40

² Университет Отто фон Герике в Магдебурге, 2, Universitätsplatz, Magdeburg, D-39106, Deutschland

Аннотация

Цель работы. Для решения проблемы доступности цифровых технологий в низовых звеньях, развития профилактической медицины и телемедицины возможно применение малогабаритных радиолокационных систем с высоким временным разрешением.

Метод исследования. Использование коротких зондирующих видеоимпульсов, стробоскопических приемных устройств и ноутбуков со специализированным программным обеспечением позволяет создать недорогую диагностическую медицинскую установку. Эксплуатация подобной установки не требует участия высококвалифицированных специалистов медицинского и радиотехнического профиля.

Материалы исследований. Описан состав установки и методика эксперимента, показана возможность получения пространственного разрешения внутреннего строения органов и тканей человека с миллиметровой точностью. Приведена математическая модель взаимодействия радиоимпульса с внутренними неоднородностями и принцип обработки отраженного сигнала.

Результаты. Полученные результаты измерений представлены в виде последовательности временных вейвлет-томограмм, а использование различных сечений вейвлета в частотной области позволяет диагностировать состояние органов по его спектральным характеристикам.

Заключение. Цифровое представление результатов диагностики дает возможность моделировать состояние организма, создавать базы данных состояния пациентов и обмениваться ими.

Ключевые слова:	радиолокация в медицине, доступность цифровых технологий, цифровые базы данных.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	все научные эксперименты были проведены с согласия вовлеченного в них человека.
Для цитирования:	Авдоченко Б.И., Репенко В.Д., Убайчин А.В., Фатеев А.В., Хатьков Н.Д., Issakov V. Исследование возможности измерений диэлектрической проницаемости органов и тканей человека средствами радиолокационного зондирования и математического моделирования. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(4):87–94. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-87-94 .

On the capability of measuring the dielectric constant of human organs and tissues by radar sensing and mathematical modeling

Boris I. Avdochenko¹, Vladislav D. Repenko¹, Anton V. Ubaychin¹,
Aleksey V. Fateev¹, Nikolay D. Khatkov¹, Vadim Issakov²

¹Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics,
40, Lenin ave., 634050, Tomsk, Russian Federation

²Otto-von-Guericke Universität Magdeburg,
Universitätsplatz 2, D-39106 Magdeburg

Abstract

Purpose of work. An implementation of small-sized high-resolution radar systems is proposed to solve both the problem of access to digital technologies and the development of preventive medicine and telemedicine.

Method of research. The use of ultra-wideband video pulses, stroboscopic receivers, and laptops with specialized software allows to create an inexpensive diagnostic medical device. Working with such a diagnostic medical device does not require participation of highly qualified medical and radio engineering specialists.

Research materials. The block diagram of the diagnostic device and experimental methodology are described. Preliminary tests of the diagnostic device are carried out. A capability to provide a millimeter-accuracy spatial resolution of a human body internal structure is presented. The mathematical model of interaction between the radio pulse and internal inhomogeneities in the human body and the principle of processing the reflected signal are described.

Results. The results of obtained measurements are presented as a sequence of time wavelet tomograms where the different wavelet cross-sections in the frequency domain allow to diagnose the state of internal organs based on the spectral characteristics.

Conclusion. Digital representation of diagnostic results makes it possible to model health state and to create and exchange patient databases.

Keywords: radars in medicine, availability of digital technologies, digital databases.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Adherence to ethical standards: all scientific experiments have been carried out with consent of the person involved.

For citation: Avdochenko B.I., Repenko V.D., Ubaychin A.V., Fateev A.V., Khatkov N.D., Issakov V. On the capability of measuring the dielectric constant of human organs and tissues by radar sensing and mathematical modeling. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(4):87–94. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-87-94>.

Введение

За последние годы радиолокационные устройства нашли широкое и разнообразное применение в различных областях науки и практики. Бурное развитие микро- и наноэлектроники значительно повысило разрешающую способность, уменьшило габариты, вес и стоимость локационных систем, что создало предпосылки для их эффективного применения в исследованиях живых объектов и биологических сред. Активно развиваются методы радиоволновой томографии [1], очевидным преимуществом которых перед классическими методами диагностики онкологических заболеваний (рентген, томография с применением радиоcontrastных препаратов и т. д.) является их безвредность для человека.

Проведенные исследования в области ранней медицинской диагностики на основе оценки скорости метаболизма тканей путем пассивного измерения их собственно-

го шумового излучения в диапазоне сверхвысоких частот позволяют на клинически ранней стадии (до структурного изменения клеток) повысить вероятность обнаружения онкологического заболевания [2]. Для оценки скорости метаболизма внутренних тканей по их собственному излучению радиолокационным методом необходимо решить обратную задачу радиолокации – восстановить глубинные профили температур [3]. Несмотря на известную структуру слоев исследуемой среды, решение обратной задачи усложняется из-за широких пределов изменения электродинамических характеристик слоев, что приводит к ухудшению точности восстановления глубинных профилей температуры [4].

Применение субнаносекундных сигналов уже сейчас позволяет исследовать внутреннюю структуру человека и создавать радиофизические модели внутреннего строения с разрешением 10^{-2} – 10^{-3} м. Сверхширокий спектр

таких сигналов, от сотен мегагерц до десятков гигагерц, дает возможность получать огромный объем информации для диагностики и оценки состояния биологических сред [5]. Достигнутый уровень разрешающей способности и передовые методы формирования объемных и квазиобъемных изображений позволяют решать многие перспективные задачи по исследованию биологических сред, в том числе в целях медицинской диагностики.

Проведенное исследование подтверждает возможность создания локационных систем с достаточным пространственным разрешением для получения информации о внутренней структуре человека и ее электродинамических свойствах для решения широкого ряда задач ранней неинвазивной медицинской диагностики.

Цель работы: исследование возможности измерений диэлектрической проницаемости органов и тканей человека средствами радиолокационного зондирования и математического моделирования для дальнейшей оценки их состояния.

Метод исследования

На данном этапе проводится оценка возможности применения метода зондирования короткими субнаносекунд-

ными импульсами для измерения внутренней структуры человека и определение разрешающей способности метода.

На рисунке 1 представлена структурная схема проведенных экспериментов, на которых человек располагался перед зондирующей и приемной антеннами.

Короткий зондирующий импульс локализуется на малом участке исследуемого объекта. После взаимодействия с этим участком отраженный сигнал характеризует отражающие свойства объекта. По временной зависимости отраженного сигнала определяется внутренняя структура объекта.

Математическое моделирование

Рассмотрим типовой метод измерения диэлектрической проницаемости материалов, основанный на анализе прохождения сигналом участка слоистой среды с изменением диэлектрической проницаемости (рис. 2), с целью адаптации его для исследования человека.

Простейшие одномерные радиолокационные системы позволяют получить квазиплоские модели внутреннего строения, представляя взаимодействие волны с плоским фронтом со слоистой плоской средой, перпендикулярной направлению зондирующего сигнала.

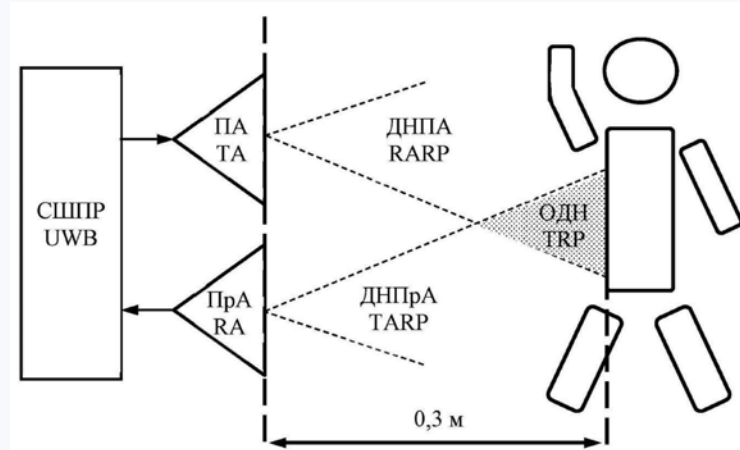


Рис. 1. Расположение человека перед антеннами

Примечание: СШПР – сверхширокополосный радиолокатор, ПА – передающая антенна, ПрА – приемная антенна, ДНПА и ДНПрА – диаграммы направленности передающей и приемной антенн соответственно, ОДН – общая диаграмма направленности антенн.

Fig. 1. The location of a person in front of the antennas

Note: UWR – ultra-wideband radar, TA – transmitting antenna, RA – receiving antenna, TARP and RARP – radiation patterns of transmitting and receiving antennas, TRP – total radiation pattern of antennas

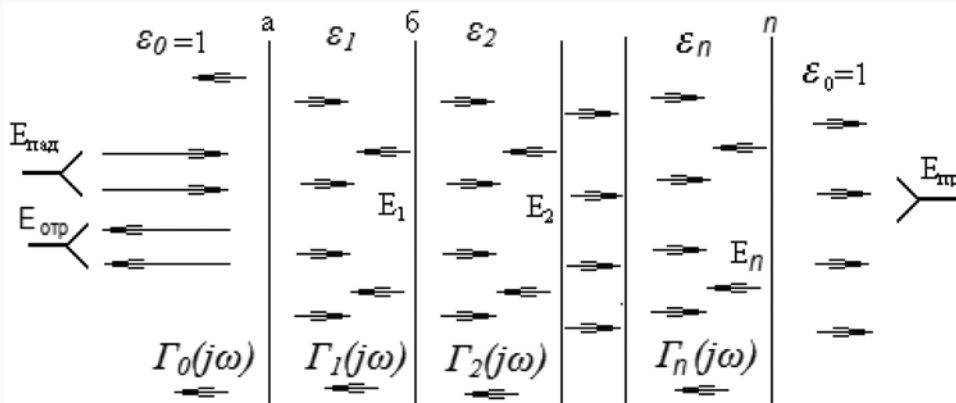


Рис. 2. Взаимодействие сигнала со слоистой средой

Fig. 2. The propagation of a radio signal in a layered medium

Отражение от границ среды описывается известным соотношением [6]:

$$\Gamma(j\omega) = \Gamma_0(j\omega) + \frac{\sum_{p=1}^m \Gamma_p(j\omega) \exp(-j2\beta \cdot lp) + \sum_{p=2}^m 2\Gamma_p(j\omega) \Gamma_{p-1}(j\omega) \exp(-j2\beta \cdot l_{p+1})}{1 - \sum_{p=1}^m \sum_{q=1}^m \Gamma_p(j\omega) \Gamma_q(j\omega) \exp(-j2\beta \cdot l_{pq})}$$

где l_1-l_m – расстояние от передней границы среды до соответствующей неоднородности; l_{pq} – расстояние между неоднородностями p и q ; $\Gamma_0(j\omega) - \Gamma_m(j\omega)$ – комплексные коэффициенты отражения от неоднородностей; $\beta = 2\pi/\lambda$ – фазовая постоянная; λ – длина волны в среде.

При регистрации отраженного сигнала от внутренней структуры человека получаем временную зависимость комплексного коэффициента отражения от неоднородностей.

С учетом того, что расстояние $l_i = \frac{c \cdot t_i}{2\sqrt{\epsilon}}$, получаем выражение, моделирующее пространственную структуру органов и тканей человека следующего вида:

$$\Gamma(j\omega) = \Gamma_0(j\omega) + \frac{\sum_{p=1}^m \Gamma_p(j\omega) \exp(-j\omega \cdot p) + \sum_{p=2}^m 2\Gamma_p(j\omega) \Gamma_{p-1}(j\omega) \exp(-j\omega \cdot t_{p+1})}{1 - \sum_{p=1}^m \sum_{q=1}^m \Gamma_p(j\omega) \Gamma_q(j\omega) \exp(-j\omega \cdot t_{pq})}$$

Во временную зависимость входят отражения от границ неоднородностей и вторичные отражения внутри исследуемого объекта, что необходимо учитывать при обработке отраженного сигнала.

Влияние вторичных отражений можно учесть при разделении сигналов, после выполнении условия $t_{фр} \ll t_p$, где $t_{фр}$ – длительность фронта зондирующего сигнала.

Обработка результатов

Первичная обработка результатов проводится с целью определения комплексных коэффициентов отражения от неоднородностей $\Gamma_i(j\omega)$ и временного положения этой неоднородности t_i по временной зависимости уровня отраженного сигнала от исследуемой среды. Полученные результаты измерений представляются в виде последовательности временных вейвлет-томограмм, в которых коэффициент отражения в выбранный момент времени отображается градациями яркости, цветом, либо зависимостью диэлектрической проницаемости среды от расстояния до поверхности исследуемого объекта.

Для выделения временного участка объекта $ln - lm$ используется метод «скользящего окна» с выбором масштаба и местоположения анализируемого временного интервала отраженного сигнала. Поскольку биологический объект имеет сложную меняющуюся структуру, то в обработке сигнальной информации используется несколько настраиваемых в процессе измерений алгоритмов. С целью компенсации ограничения на разрешающую способность оборудования, в зависимости от числа элементов входного вектора данных во временной области, применены окна Блэкмана, Хемминга.

Использование различных сечений МНАТ-вейвлета и оконного преобразования Фурье в частотных областях

дает возможность выделить требуемую временную зависимость сигнала, отраженного от выделенного участка объекта, несущую информацию о его строении и влиянии на спектр сигнала. Разработанная программа обработки позволяет применять несколько разных алгоритмов обработки, а также проводить фильтрацию вейвлет-спектра с последующим выбором градаций уровней отраженного сигнала цветом с целью визуальной индикации

Установка для экспериментальных исследований

В состав экспериментальной установки входят: две сверхширокополосные антенны с диапазоном частот 1–12 ГГц; генератор импульсов АК ИП-3308/1 амплитудой 5 В с фронтом 50 пс и частотой повторения 1 МГц; USB стробоскопический осциллограф с полосой пропускания 12 ГГц, ноутбук с программным обеспечением.

Материалы исследований

В исследованиях использовались специализированные антенны для передачи импульсов с пикосекундными фронтами, с линейными фазовыми характеристиками, в которых сочетались электрический и магнитный излучатели с угловым отражателем [7]. Радиопоглощающий материал между антеннами с затуханием более 26 дБ применялся для уменьшения прямого прохождения между передающей и приемной антеннами.

Фотография экспериментальной установки показана на рисунке 3.



Рис. 3. Фотография экспериментальной установки
Fig. 3. The photo of experimental facility

В процессе экспериментальных исследований человек размещался перед антеннами на расстоянии 25–30 см, как это представлено на рисунке 4.

Результаты экспериментальных исследований

Форма отраженного от человека сигнала определялась путем вычитания из отраженного сигнала прямого прохождения сигнала.

На рисунке 5 показаны временные зависимости уровня отраженного сигнала от внутренних органов человека, отображаемые на экране компьютера при параллельном и перпендикулярном расположении антенн.

Различие в уровнях и формах отраженных сигналов при различных расположениях антенн подтверждает перспективность применения поляризационных методов обработки.

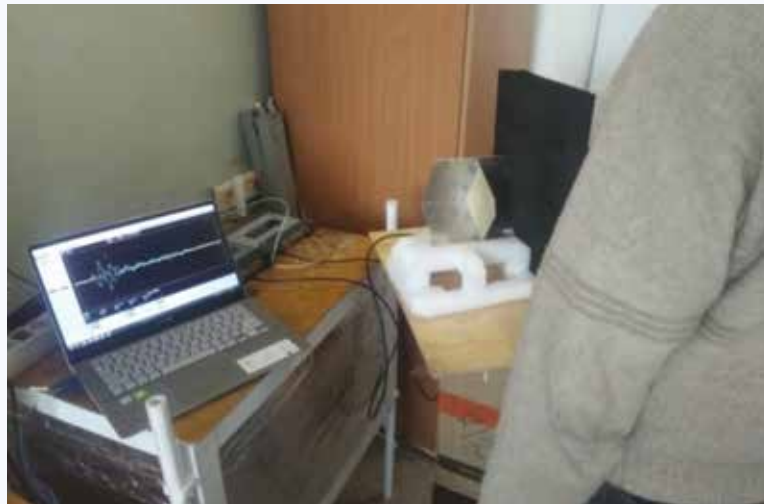


Рис. 4. Процесс проведения экспериментальных исследований
Fig. 4. The process of conducting the experimental research

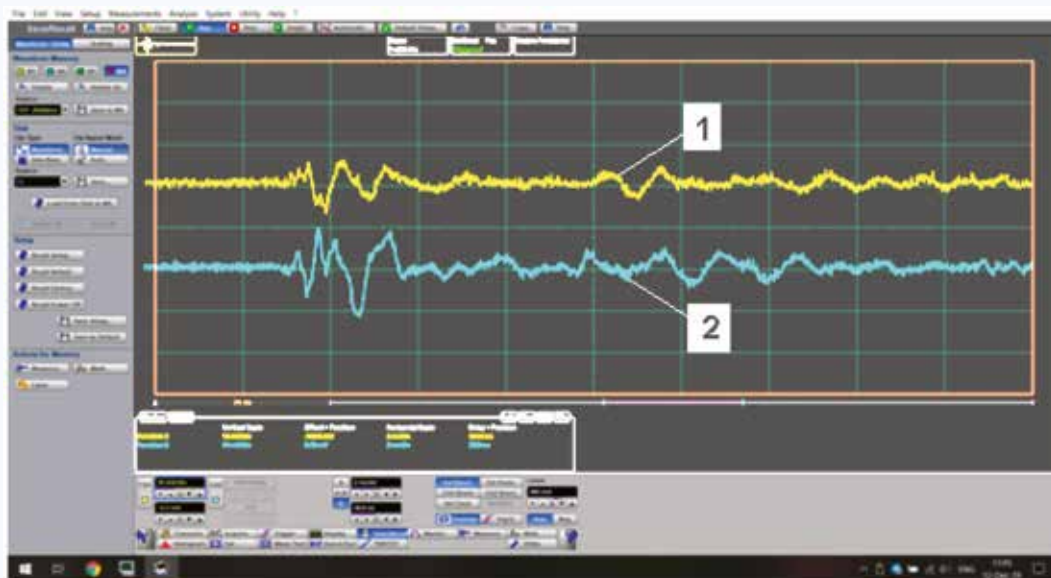


Рис. 5. Отражение зондирующего сигнала от внутренних неоднородностей человека: 1 – при параллельном расположении антенн, 2 – при перпендикулярном расположении антенн
Fig. 5. The reflections of probing signal from the internal heterogeneities in human body: 1 – with a parallel arrangement of antennas, 2 – with a perpendicular arrangement of antennas

Рассмотрим начальный участок отраженного сигнала на интервале времени до 3 нс, что соответствует глубине зондируемого участка от поверхности до 4 см (с учетом усредненной диэлектрической проницаемости), показанный на рисунке 6.

Обсуждение результатов

Начальная обработка результатов зондирования временным методом позволяет выделить характерные участки со значительными перепадами диэлектрической проницаемости (кожное покрытие с участками повышенной диэлектрической проницаемости, жировой слой с уменьшенной диэлектрической проницаемостью), детальное рассмотрение дает возможность выделить отражения от крупных сосудов, костей, внутренних органов. Отметим, что в данном исследовании время измерений составляет порядка единиц микросекунд. Непрерывная

регистрация в течение длительного времени в дальнейшем позволит по изменению отраженных сигналов во времени выделить отражения от нестационарных неоднородностей (пульсации сердца, крупных сосудов, прохождение и переработка пищи и пр.).

Рассмотрим возможности спектрального метода обработки. На рисунке 7 показана цветовая зависимость уровня отраженного сигнала от глубины распространения после фильтрации для области нижних частот (до 3 ГГц), на рисунке 8 – та же зависимость после фильтрации в диапазоне частот 3–10 ГГц. Высокочастотная часть спектра отраженного от неоднородностей сигнала $\Gamma(j\omega)$ дает возможность детализировать радиолокационное изображение внутреннего строения человека. Кожный покров разделяется на отдельные участки толщиной 1–3 мм, в пределах которых коэффициент отражения слабо изменяется.



Рис. 6. Начальный участок отраженного сигнала от тела человека
Fig. 6. The initial part of a signal reflected from the human body

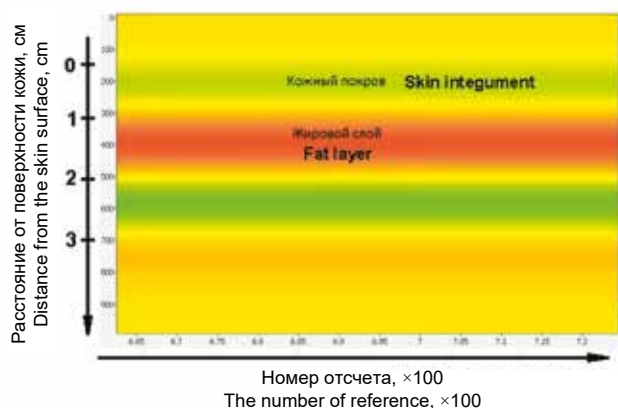


Рис. 7. Цветовое представление зависимости коэффициента отражения от времени в полосе частот до 3 ГГц
Fig. 7. Color representation of the reflection coefficient versus time in the frequency band up to 3 GHz

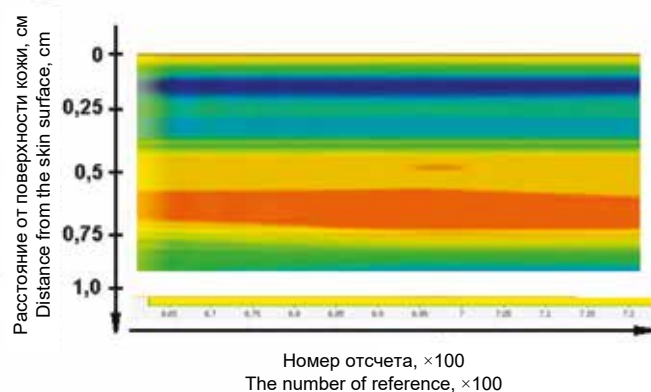


Рис. 8. Цветовое представление зависимости коэффициента отражения от времени выделенного участка в полосе частот 3–10 ГГц
Fig. 8. Color representation of the reflection coefficient versus time of selected area in the frequency band 3–10 GHz

На расстоянии от поверхности 4–12 см неоднородности внутреннего строения менее выражены.

Анализ отраженного сигнала от задней границы объекта позволяет сделать заключение о значительных затуханиях высокочастотных составляющих спектра на участке, соответствующем расстоянию 4–20 см и потере разрешающей способности.

Перспективные направления дальнейших исследований

Для расширения возможностей исследования человека радиолокационным методом нужно, в первую очередь, модернизировать антенную систему. Необходимо сформировать узкую диаграмму направленности антенн для локализации сигналов в зоне работы отдельных органов путем применения поглощающих материалов.

Перспективным направлением для получения пространственного изображения является использование многоканального приема на пространственно разнесенные антенны. В качестве приемных антенн

можно применять датчики Холла (ДХ) [7, 8]. Для компенсации низкой чувствительности ДХ нужно использовать увеличение мощности генераторов импульсов. Возможно применение формирователей на лавинных S-диодах, позволяющих увеличить мощность на 3–4 порядка [9].

Заключение

Применение радиолокационных методов для исследования человека будет расширяться с развитием радиоэлектронной базы и методов обработки сигналов. Преимуществами методов являются безопасность (спектральная плотность сигналов на порядки ниже излучений сотовых телефонов), возможность дистанционного исследования человека, работа в реальном масштабе времени, низкая стоимость оборудования. Использование метода в сочетании с хорошим программным обеспечением позволяет проводить диагностику без участия высококвалифицированных специалистов медицинского и радиотехнического профиля.

Литература

1. Bassi M., Caruso M., Khan M.S., Bevilacqua A., Capobianco A., Neviani A. An integrated microwave imaging radar with planar antennas for breast cancer detection. *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques*. 2013;61(5):2108–2118. DOI: 10.1109/TMTT.2013.2247052.
2. Маречек С.В., Поляков В.М., Тищенко Ю.Г. Радиометрические методы исследования температурного режима приповерхностного слоя биоткани. *Биомедицинские технологии и радиоэлектроника*. 2003;(8):57–65.
3. Ubaichin A., Bepalko A., Filatov A., Alexeev E., Zhuk G. Patch antenna for measuring the internal temperature of biological objects using the near-field microwave radiometric method. *Journal of Physics: Conference Series*. 2016;671(1):18. DOI: 10.1088/1742-6596/671/1/012006.
4. Маречек С.В., Поляков В.М. Возможности оценки приповерхностной структуры биологической ткани по измерению коэффициента отражения на отдельных частотах СВЧ-диапазона. *Биомедицинские технологии и радиоэлектроника*. 2005;(11–12):4–11.
5. Caruso M., Bassi M., Bevilacqua A., Neviani A. A 2–16 GHz 65 nm

6. CMOS stepped-frequency radar transmitter with harmonic rejection for high-resolution medical imaging applications. *IEEE Trans. Circuits and Syst. I Regul. Pap.* 2015;62(2):413–421.
7. Глебович Г.В., Андрианов А.В., Введенский Ю.В. Исследование объектов с помощью пикосекундных импульсов; под ред. Г.В. Глебовича. М.: Радио и связь; 1984:255.
8. Беличенко В.П., Буянов Ю.И., Кошелев В.И. Сверхширокополосные импульсные радиосистемы; под ред. В.И. Кошелева. Новосибирск: Наука; 2015:484.
9. Авдоченко Б.И., Карлова Г.Ф., Цырендоржиева А.М. Разработка элемента фазированной антенной решетки для системы активной магнитной локации на основе полупроводниковых преобразователей Холла. *Известия высших учебных заведений. Физика*. 2017;60(12/2):230–234.
10. Avdochenko B.I., Karlova G.F. Using hall-effect sensors for weak pulsed magnetic fields measurement. Sibcon–2019.Proceedings. The Tomsk IEEE Chapter @ Student Branch. Tomsk, Russia, April 18–20, 2019. IEEE Catalog Number: CFP17794-CDR.
11. Авдоченко Б.И., Прудаев И.А., Толбанов О.П., Чумерин П.Ю., Юрченко В.И. Твердотельный субнаносекундный СВЧ-коммутатор. *Известия высших учебных заведений. Физика*. 2016;59(8):55–59.

References

1. Bassi M., Caruso M., Khan M.S., Bevilacqua A., Capobianco A., Neviani A. An integrated microwave imaging radar with planar antennas for breast cancer detection. *IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques*. 2013;61(5):2108–2118. DOI: 10.1109/TMTT.2013.2247052.
2. Marechek S.V., Polyakov V.M., Tishchenko Yu.G. Radiometric methods for studying the temperature of the surface layer of biological tissue. *Biomedical Technologies and Radioelectronics*. 2003;(8):57–65 (In Russ.).
3. Ubaichin A., Bepalko A., Filatov A., Alexeev E., Zhuk G. Patch antenna for measuring the internal temperature of biological objects using the near-field microwave radiometric method. *Journal of Physics: Conference Series*. 2016;671(1):18. DOI: 10.1088/1742-6596/671/1/012006.
4. Marechek S.V., Polyakov V.M. Opportunities for assessing the near-surface structure of biological tissue by measuring the reflection coefficient at different frequencies of microwave range. *Biomedical Technologies and Radioelectronics*. 2005;(11–12):4–11 (In Russ.).

5. Caruso M., Bassi M., Bevilacqua A., Neviani A. A 2–16 GHz 65 nm CMOS stepped-frequency radar transmitter with harmonic rejection for high-resolution medical imaging applications. *IEEE Trans. Circuits and Syst. I Regul. Pap.* 2015;62(2):413–421.
6. Glebovich G.V., Andrianov A.V., Vvedenskiy Y.V. Research objects using picosecond pulses; ed. G.V. Glebovich. Moscow: Radio and Communications; 1984:255 (In Russ.).
7. Belichenko V.P., Buyanov Yu.I., Koshelev V.I. Ultrawideband pulse radio systems; ed. V.I. Koshelev. Novosibirsk: Nauka; 2015:484 (In Russ.).
8. Avdochenko B.I., Karlova G.F., Tsyrendorjjeva A.M. The development of phased array antenna element for active magnetic positioning system based on semiconductor Hall-effect. *Russian Physics Journal*. 2017;60(12/2):230–234 (In Russ.).
9. Avdochenko B.I., Karlova G.F. Using hall-effect sensors for weak pulsed magnetic fields measurement. Sibcon–2019. Proceedings. The Tomsk IEEE Chapter @ Student Branch. Tomsk, Russia, April 18–20, 2019. IEEE Catalog Number: CFP17794-CDR.
10. Avdochenko B.I., Prudaev I.A., Tolbanov O.P., Chumerin P.Y., Yurchenko V.I. A solid-state sub-nanosecond microwave switch. *Russian Physics Journal*. 2016;59(8):1187–1191.

Информация о вкладе авторов

Авдоченко Б.И. разработал видеоимпульсный локатор с высоким временным разрешением.

Репенко В.Д. провел сбор и первичную обработку информации отраженных от человека сигналов.

Убайчин А.В. обосновал применение радиолокационного метода для диагностики состояния внутренних органов.

Фатеев А.В. оказал помощь в разработке и определении характеристик экспериментальной установки.

Хатьков Н.Д. разработал программное обеспечение по обработке радиолокационного изображения человека.

Issakov V. оказал помощь в разработке радиочастотного тракта экспериментальной установки.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Авдоченко Борис Иванович, д-р техн. наук, профессор кафедры радиоэлектроники и систем связи, Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники. ORCID 0000-0002-4320-130X.

E-mail: AvdochenkoBI@rss.tusur.ru.

Репенко Владислав Дмитриевич, лаборант, кафедра радиоэлектроники и систем связи, Томский государственный университет систем

Information on author contributions

Avdochenko B.I. developed the video pulse locator with high time resolution.

Repenko V.D. conducted the collection and pre-processing of signals reflected from human body.

Ubaichin A.V. substantiated the use of radar method for diagnostics of internal organ conditions.

Fateev A.V. assisted in the development and characterization of experimental rig.

Khatkov N.D. developed the software for processing human radar images.

Issakov V. assisted in the development of receiver and transmitter for the experimental rig.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and impeccability.

Information about the authors

Boris I. Avdochenko, Dr. Sci. (Tech.), Professor, Department of Radioelectronics and Communication Systems, Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics. ORCID 0000-0002-4320-130X.

E-mail: AvdochenkoBI@rss.tusur.ru.

Vladislav D. Repenko, Laboratory Assistant, Department of Radioelectronics and Communication Systems; Student, Group No. 146-2,



управления и радиоэлектроники, студент группы 146-2 радиотехнического факультета. ORCID 0000-0002-8793-4927.

E-mail: repvlad@mail.ru.

Убайчин Антон Викторович, канд. техн. наук, доцент, старший научный сотрудник, кафедра радиоэлектроники и систем связи, Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники. ORCID 0000-0001-6284-4645.

E-mail: avubaychin@rss.tusur.ru.

Фатеев Алексей Викторович, канд. техн. наук, доцент, заведующий кафедрой радиоэлектроники и систем связи, Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники. ORCID 0000-0003-4068-3590.

E-mail: fateev@tusur.ru.

Хатьков Николай Данилович, канд. техн. наук, доцент кафедры радиоэлектроники и систем связи, Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники. ORCID 0000-0003-0999-5246.

E-mail: sydney@t-sk.ru.

Issakov Vadim, заведующий кафедрой электроники, Ph.D., Университет Отто фон Герике в Магдебурге. ORCID 0000-0003-3450-8745.

E-mail: Vadim.Issakov@ovgu.de.

 **Авдоченко Борис Иванович**, e-mail: AvdochenkoBI@rss.tusur.ru.

Radio Engineering Faculty, Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics. ORCID 0000-0002-8793-4927.

E-mail: repvlad@mail.ru.

Anton V. Ubaychin, Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor, Senior Research Scientist, Department of Radioelectronics and Communication Systems, Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics. ORCID 0000-0001-6284-4645.

E-mail: avubaychin@rss.tusur.ru.

Aleksey V. Fateev, Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor, Head of the Department of Radioelectronics and Communication Systems, Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics. ORCID 0000-0003-4068-3590.

E-mail: fateev@tusur.ru.

Nikolay D. Khatkov, Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor, Department of Radioelectronics and Communication Systems, Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics. ORCID 0000-0003-0999-5246.

E-mail: sydney@t-sk.ru.

Vadim Issakov, Ph.D., Chairholder, Chair for Electronics, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg. ORCID 0000-0003-3450-8745.

E-mail: Vadim.Issakov@ovgu.de.

 **Boris I. Avdochenko**, e-mail: AvdochenkoBI@rss.tusur.ru.

Поступила 11.03.2020

Received March 11, 2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-95-102>

УДК 616-08-039.57-036.8-052:005.591:007](571.16)

Оптимизация маршрутизации потоков пациентов как основа повышения организационной эффективности оказания амбулаторно-поликлинической помощи (опыт Томской области)

И.А. Деев¹, О.С. Кобякова², И.П. Шибалков¹, Л.М. Протасова¹, В.А. Бойков¹,
С.В. Барановская¹, Т.А. Суворова¹, М.А. Бабешина³

¹ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

² Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127254, Российская Федерация, Москва, ул. Добролюбова, 11

³ Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Поликлиника № 1», 634034, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 51

Аннотация

Введение. В настоящее время во многих странах мира проблема доступности медицинской помощи остается крайне актуальной. Целесообразной в данной ситуации является оптимизация потоков пациентов (первичного и повторного приемов, посещений с профилактической целью и по поводу заболевания) и информации. В Томской области для решения этой проблемы был создан документ, регламентирующий организационные особенности оказания медицинской помощи жителям региона в государственных поликлиниках: сервисные параметры, вопросы маршрутизации потоков пациентов, а также порядок организации рабочих мест и поведения специалистов – Стандарт организации амбулаторной помощи на территории Томской области.

Цель: оценить эффективность решений по маршрутизации потоков пациентов в амбулаторно-поликлиническом звене, предлагаемых в Стандарте организации амбулаторной помощи на территории Томской области.

Материал и методы. Оценка эффективности мероприятий проводилась в 35 медицинских организациях (МО), имеющих в составе амбулаторно-поликлиническое подразделение, по 8 индикаторам на основе динамики их значений за 2018–2019 гг.

Результаты и обсуждение. По всем рассматриваемым индикаторам (кроме доли детей, прошедших профилактический осмотр, от числа детей, подлежащих прохождению профилактического осмотра, %) была отмечена положительная динамика, что свидетельствует, во-первых, о корректности предлагаемых решений с позиции системы здравоохранения, а во-вторых, о принятии их пациентским сообществом. Однако степень роста/снижения крайне неравномерна в зависимости от МО, что требует дальнейших исследований.

Выводы. Стандартизация маршрутизации потоков пациентов в рамках государственной региональной системы здравоохранения путем издания соответствующих распоряжений и дальнейший контроль за ее выполнением являются эффективным способом повышения доступности медицинской помощи.

Ключевые слова:

маршрутизация потоков пациентов, амбулаторная помощь, производительность труда, стандартизация медицинской помощи, бережливое производство.

Конфликт интересов:

авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность финансовой деятельности:

никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования:

Деев И.А., Кобякова О.С., Шибалков И.П., Протасова Л.М., Бойков В.А., Барановская С.В., Суворова Т.А., Бабешина М.А. Оптимизация маршрутизации потоков пациентов как основа повышения организационной эффективности оказания амбулаторно-поликлинической помощи (опыт Томской области). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020;35(4):95–102. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-95-102>.

Optimization of patient flow routing as a basis for improving organizational efficiency of outpatient care (experience of the Tomsk region)

Ivan A. Deev¹, Olga S. Kobyakova², Ivan P. Shibalkov¹, Lyubov M. Protasova¹,
Vadim A. Boykov¹, Svetlana V. Baranovskaya¹, Tatyana A. Suvorova¹,
Marina A. Babeshina³

¹ Siberian State Medical University,
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation,
11, Dobrolyubov str., Moscow, 127254, Russian Federation

³ Regional State Autonomous Health Institution Polyclinic No. 1,
51, Lenin ave., Tomsk, 634034, Russian Federation

Abstract

Introduction. The problem of access to medical care remains extremely relevant in many countries in the world nowadays. In this context, it is advisable to optimize patients' flow, that is, primary and repeated admissions and appointments for preventive and medical care purposes, and information. The document titled "The Standard for Organizing Outpatient Care in the Tomsk Region" was developed to solve this problem in the region. The document regulates the organizational features of providing medical care to the residents in state polyclinics. The document addresses the following: service parameters, issues of routing patient flows, and the procedures for organizing workplaces and specialists' behavior.

Objective. To evaluate the effectiveness of the solutions proposed in "the Standard for Organizing Outpatient Care in the Tomsk Region" for routing patient flows in outpatient clinics.

Material and Methods. The effectiveness of measures was evaluated for 35 medical organizations with outpatient departments based on the temporal changes in eight indicators in 2018–2019.

Results and discussion. Except for the percentage of children who passed preventive examination out of the number of children subject to preventive examination, positive dynamics were observed for all study parameters. First of all, this observation suggests the adequacy of proposed solutions from the perspective of the health care system, and secondly, it indicates their acceptance by the patient community. However, the extent of growth/decline is extremely uneven depending on the medical organization, which requires further research.

Conclusion. Standardization of patient flow routing within the state regional health system through the issuance of appropriate orders and further monitoring of their implementation is an effective way to increase the medical care availability.

Keywords: patient flow routing, outpatient care, labor productivity, standardization of medical care, lean manufacturing.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Deev I.A., Kobyakova O.S., Shibalkov I.P., Protasova L.M., Boykov V.A., Baranovskaya S.V., Suvorova T.A., Babeshina M.A. Optimization of patient flow routing as a basis for improving organizational efficiency of outpatient care (experience of the Tomsk region). *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(4):95–102. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-95-102>.

Введение

Современное здравоохранение сталкивается с множеством разных вызовов: начиная с непредвиденных эпидемий новых заболеваний и заканчивая вопросами поиска эффективных форм и методов управления [1–3]. Конкретные трудности зависят от множества параметров – источников финансирования, способов оплаты медицинской помощи, кадрового потенциала, состояния материально-технической базы. Однако одна проблема является, пожалуй, ключевой во всех системах

здравоохранения – доступность медицинской помощи. При этом ни существенное увеличение числа врачей и медицинских сестер, ни рост финансирования не могут решить данный вопрос полностью – потребности пациентов будут непременно адаптироваться к новым условиям. Так, никто не подвергает сомнению, что доступность современной российской медициныкратно выше, чем в XIX в., но новые стандарты уровня и качества жизни диктуют необходимость обеспечения приема врача в течение нескольких недель (по неотложной помо-

щи – в течение 2 ч), а стационарного лечения – в течение месяца.

Анализ литературы по теме доступности медицинской помощи показывает, что целесообразным в данной ситуации является не механический рост ресурсов, а оптимизация потоков пациентов (первичного и повторного приема, посещений с профилактической целью и по поводу заболевания) и информации [4]. Эти подходы активно применяются в рамках концепции бережливого производства, различных систем менеджмента качества [5–7]. Можно сказать, что современная медицинская организация (МО) обязательно должна быть эффективной с позиции использования своих ресурсов.

В Томской области было принято решение подойти комплексно к решению проблемы доступности медицинской помощи. В 2018 г. была создана рабочая группа по разработке «Стандарта организации амбулаторной помощи на территории Томской области» (далее – Стандарт). Целью ее работы было создание документа, регламентирующего организационные особенности оказания медицинской помощи жителям региона в государственных поликлиниках: сервисные параметры (гардероб, зоны отдыха и т. д.), вопросы маршрутизации (разделение потоков пациентов, направление на исследования, к узким специалистам и т. д.), а также порядок организации рабочих мест и поведения специалистов (речевые модули). В состав рабочей группы вошли представители Департамента здравоохранения Томской области, Территориального фонда обязательного медицинского страхования, ОГБУЗ «Бюро медицинской статистики», поликлиник, Центра менеджмента качества и бережливых технологий ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. В ходе разработки Стандарта проводилось несколько конференций со всеми МО региона по обсуждению основных положений будущего порядка работы. Подобная репрезентативность основных стейкхолдеров проекта и учет их мнения позволили, как показал этап внедрения, обеспечить высокий уровень легитимности модернизационных мероприятий.

Цель настоящего исследования: оценить эффективность предлагаемых в Стандарте решений по маршрутизации потоков пациентов в амбулаторно-поликлиническом звене на основе динамики утвержденных индикаторов.

Материал и методы

Ознакомиться с полным текстом Стандарта и деталями маршрутизации можно на сайте Департамента здравоохранения Томской области (https://zdrav.tomsk.ru/storage/111621/Стандарт_АПП.pdf). Обозначим основные принципы:

1. Разделение потоков пациентов (например, в кабинете медицинской профилактики выделено отдельное время на прием в рамках диспансеризации определенных групп взрослого населения). Это позволило сделать процесс работы более планомерным, распределить нагрузку, снизить длительность ожидания посетителей.

2. Создание кабинетов организации плановой помощи (КОПП), которые осуществляли взаимодействие с внешними МО для записи пациента на исследования, консультации, плановую госпитализацию. Таким образом, после посещения поликлиники пациент имел четкое представление о своих последующих действиях, пони-

мал свой маршрут и схему дальнейшего обследования или лечения.

3. Запись на прием или исследование преимущественно по телефону или с помощью сети Интернет.

4. Приоритет диспансерного наблюдения пациентов с установленными заболеваниями в работе участковой службы и узких специалистов. Для этого было удлинено возможное время записи на повторные визиты (согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 марта 2019 г. № 173н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» [9]), по возможности исключены визиты с иными целями (неотложная помощь, профилактический осмотр).

5. Использование принципов бережливого производства (процессный подход, организация рабочих мест по системе 5С).

В наглядной форме схема маршрутизации потоков пациентов представлена на рисунке 1.

Оценка эффективности реализации разделов Стандарта, регламентирующих маршрутизацию потоков пациентов в амбулаторной сети, проводилась в 35 МО Томской области (34 поликлиники, имеющие прикрепленное детское и/или взрослое население, и одна поликлиника Областной детской больницы) за 2018 и 2019 гг.

Исходя из логики маршрутизации потоков пациентов, для оценки результативности мероприятий был выбран ряд индикаторов:

1. Время ожидания от получения талона в инфомате до приема в регистратуре (измеряется в минутах и секундах). Индикатор отражает эффективность распределения потока посетителей с различными целями.

2. Доля пациентов, записавшихся самостоятельно на повторный прием (измеряется в %). Стандарт закрепляет функцию записи на будущие визиты за сотрудниками МО.

3. Количество записей на исследования и госпитализации (измеряется в единицах). Отражает эффективность нового порядка записи на внешние обследования и госпитализации, в т. ч. через КОПП.

4. Доля пациентов, записанных к врачам-специалистам участковым врачом на приеме, от общего количества пациентов, которым требуется консультация врача-специалиста (измеряется в %). По логике маршрутизации Стандарта решение о необходимости направления к другим врачам должен принимать участковый терапевт (педиатр, врач общей практики).

5. Доля посещений по неотложной помощи у участковых врачей и узких специалистов (измеряется в %). Выделение кабинетов неотложной помощи с перечислением обязательных к направлению в него потоков пациентов должно сократить данный вид нагрузки на врачевые кабинеты.

6. Количество пациентов, состоящих на диспансерном учете (измеряется в количестве человек). Распределение потоков пациентов с разными целями в т. ч. должно было привести к увеличению роли диспансерного наблюдения в работе участковых врачей и узких специалистов.

7. Доля граждан, прошедших диспансеризацию определенных групп взрослого населения (ДОГВН), от числа подлежащих прохождению ДОГВН (измеряется в %) и доля детей, прошедших профилактический осмотр, от числа детей, подлежащих прохождению профилактического осмотра (измеряется в %). Процессный подход

к профилактическим осмотрам должен был привести к росту процента выполнения планов.

Информация о значениях индикаторов была получена на основе данных Медицинской информационной системы Томской области и расчетов МО. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью

пакета программ STATISTICA 10.0. Для сравнения двух зависимых выборок между собой по уровню выраженности какого-либо признака использовался Т-критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании был принят равным 0,05 (p – достигнутый уровень значимости).

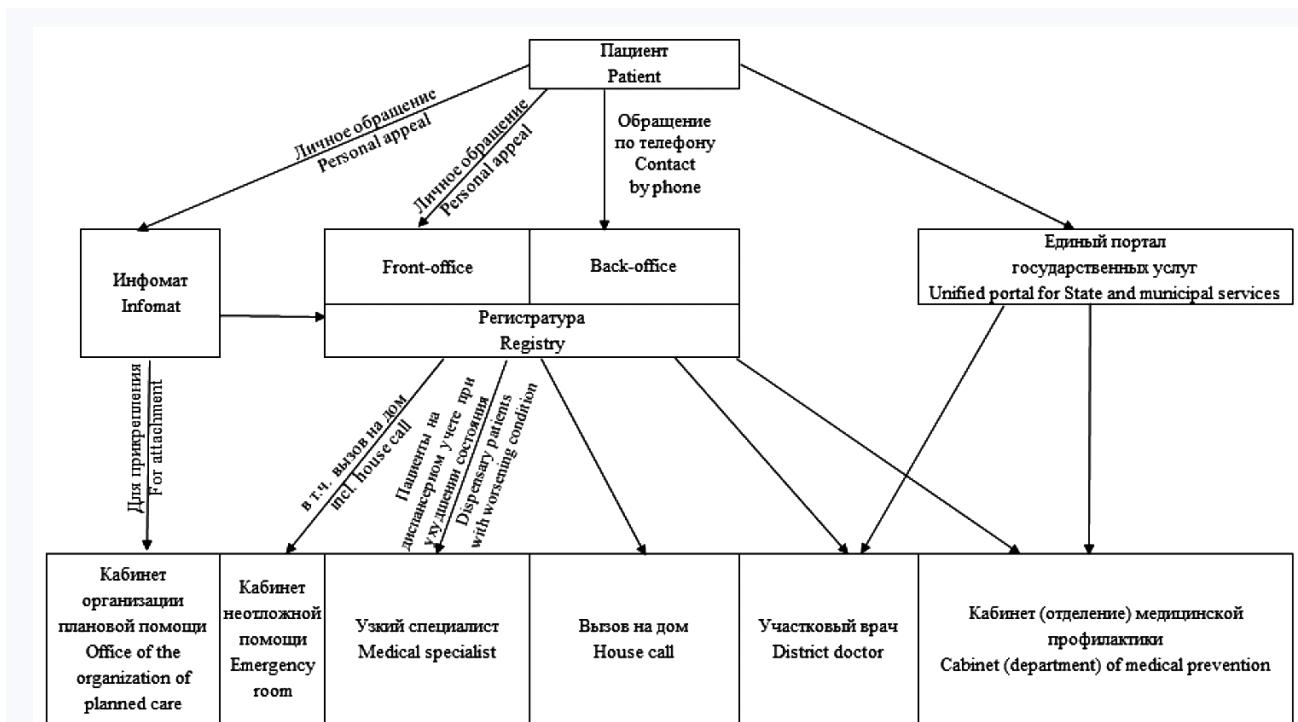


Рис. 1. Маршрутизация пациента
Fig. 1. Patient routing

Результаты и обсуждение

Мониторинг индикаторов проводился ежемесячно, однако для исключения фактора сезонности (неравномерная востребованность различных видов медицинской помощи в течение года и, соответственно, нагрузка на поликлинику) сравнение было проведено по результатам 2018 и 2019 гг. в целом (таблица).

Практически во всех МО снизилось время ожидания пациентом от момента получения талона в инфомате до приема регистратором, при этом среднее снижение составило 53 с. По данному направлению еще до внедрения Стандарта во многих поликлиниках был реализован проект «Входная группа» [10], но новые системные улучшения позволили повысить эффективность работы.

Таблица. Динамика индикаторов результативности мероприятий маршрутизации потоков пациентов

Table. Dynamics of indicators for the effectiveness of patient flow routing measures

Индикаторы Indicators	Значение 2018 г. Value of 2018	Значение 2019 г. Value of 2019	Количество МО, в которых индикатор имел положительную динамику/общее количество МО, где мониторировался индикатор Number of medical organizations where the indicator had positive dynamics/Total number of medical organizations where the indicator was monitored
Время ожидания от получения талона в инфомате до приема в регистратуре, мин:с Waiting time from obtaining a ticket in the information kiosk terminal to the appointment desk, min:sec	06:50 ± 04:06	05:57 ± 04:06*	19/26
Доля пациентов, записавшихся самостоятельно на повторный прием, % Percentage of patients who made an appointment for a return visit by themselves, %	10,97 ± 12,15	7,14 ± 8,59*	27/32
Количество записей на исследования и госпитализации, ед. Number of records for examinations and hospitalization, units	1494,84 ± 1315,47	1864,24 ± 1653,31*	30/34

Окончание табл.
 End of table

Индикаторы Indicators	Значение 2018 г. Value of 2018	Значение 2019 г. Value of 2019	Количество МО, в которых индикатор имел положительную динамику/общее количество МО, где мониторировался индикатор Number of medical organizations where the indicator had positive dynamics/Total number of medical orga- nizations where the indicator was monitored
Доля пациентов, записанных к врачам-специалистам участковым врачом на приеме, от общего количества пациентов, которым требуется консультация врача-специалиста, % Percentage of patients who were referred to a specialist by a primary care physician during a visit, out of the total number of patients who needed a consultation of a specialist, %	59,95 ± 15,39	63,63 ± 15,72*	34/34
Доля посещений по неотложной помощи у участковых врачей и узких специалистов, % Percentage of emergency visits by primary care physicians and specialists, %	0,27 ± 0,61	0,19 ± 0,43*	28/33
Количество пациентов, состоящих на диспансерном учете, чел. Number of patients subject to regular medical check-up, n	8253,82 ± 5928,47	9545,47 ± 6652,99*	28/34
Доля граждан, прошедших ДОГВН, от числа подлежащих прохождению ДОГВН, % Percentage of citizens who had passed regular medical examination, out of the number of people subject to passing regular medical examination, %	85,83 ± 10,60	98,46 ± 2,25*	31/32
Доля детей, прошедших профилактический осмотр, от числа детей, подлежащих прохождению профилактического осмотра, % Percentage of children who had passed a preventive examination, out of the number of children subject to a preventive examination, %	84,18 ± 12,84	81,53 ± 13,43*	8/24

Примечание: * $p < 0,05$.

Note: * $p < 0.05$.

Среди них стоит отметить мероприятия по увеличению доли пациентов, записавшихся на прием к врачу по телефону и через Интернет (оператор должен по речевому модулю сообщать каждому пациенту о таких возможностях), а также обязательное присутствие администратора холла, исключающего обращения в регистратуру со справочными целями. В ряде МО, внедрявших Стандарт, на момент реализации не было инфомата, поэтому они не попали в статистику по данному индикатору.

Такой показатель, как доля пациентов, записавшихся самостоятельно на повторный прием, показал положительную динамику во многих МО, но среднее снижение составило менее 4 процентных пунктов. На наш взгляд, это может быть связано с двумя основными причинами: предпочтением частью пациентов самостоятельной записи на исследование и консультации (например, по причине того, что не может на первом приеме согласовать дату нового визита) и невыполнением схемы маршрутизации из-за дополнительных трудозатрат для сотрудников МО.

Показатель количества записей на исследование и госпитализации увеличился на 24,71%, в т. ч. через КОПП в 2019 г. записались около 20% пациентов, что может свидетельствовать о востребованности данного подразделения.

Одним из наиболее сложно реализуемых и дискуссионных, в т. ч. со стороны профессионального сообщества, было решение приоритизации записи к узким специалистам через участкового врача (кроме пациентов, состоящих на диспансерном учете). В той или иной мере данный подход уже реализован в ряде субъектов Российской Федерации, ограничивших перечень врачебных специаль-

ностей, по которым возможна самостоятельная запись на прием [11, 12]. Хотя показатель увеличился более чем в половине МО, его динамика может быть оценена как низкая (менее чем на 4 процентных пункта).

Недостаточную динамику также показал такой индикатор, как доля посещений по неотложной помощи у участковых врачей и узких специалистов, несмотря на снижение в более чем половине МО. Одна из возможных причин – недоверие пациентов к кабинетам неотложной медицинской помощи, в т. ч. из-за оказания помощи в них средним медицинским персоналом (фельдшерами). Традиционно с неотложными симптомами пациент мог попасть к своему участковому врачу (узкому специалисту), создавая вторую очередь в кабинет.

В течение года количество пациентов, состоящих на диспансерном учете, увеличилось на 15,65%. Эффективными решениями Стандарта, которые позволили этого добиться, на наш взгляд, являются снижение нагрузки в части вызовов на дом у участковых врачей (помимо маломобильных пациентов и детей) и открытие возможности записи для пациентов, состоящих на диспансерном учете, более чем на 2 недели вперед (позволяет выполнять стандарты наблюдения согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 марта 2019 г. № 173н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» [9]).

Мероприятия по совершенствованию профилактических осмотров показали неоднозначную динамику – по ДОГВН прирост выполнения плана составил 13 процентных пунктов и приблизился к максимуму, в то время как

по осмотрам детей 1-го года жизни, наоборот, снизился практически на 3 процентных пункта. Ситуация требует детального анализа на уровне каждой МО, т. к. порядок прохождения данных осмотров, заложенный в Стандарт, показал высокую эффективность на пилотных объектах [8].

По результатам анализа можно сделать вывод о неравномерной эффективности реализации мероприятий Стандарта: некоторые индикаторы существенно улучшились практически во всех МО, остальные – лишь в небольшой части. Рассмотрим возможные причины этого явления.

Зачастую организационные преобразования в любой сфере встречают сопротивление со стороны персонала и клиентов (пациентов). Как правило, это связано с недостатком информации о планируемых переменах и страхом потенциального ухудшения ситуации (например, снижения доступности медицинской помощи), нежели чем с некорректностью принимаемого решения или недостатками планов его внедрения [13].

Возможно, подобное сопротивление стало одной из причин низкой динамики изменения таких индикаторов, как «доля пациентов, записанных к врачам-специалистам участковым врачом на приеме, от общего количества пациентов, которым требуется консультация врача-специалиста», и «доля посещений по неотложной помощи у участковых врачей и узких специалистов». Понятные плакаты с разъяснением нового порядка маршрутизации для пациентов (которые бы описали преимущества по сравнению с изначальным вариантом), речевые модули для персонала и корпоративные семинары (для повышения вовлеченности сотрудников в процесс реформирования) могли бы изменить сложившуюся ситуацию.

Практически все остальные индикаторы (за исключением профилактических осмотров детей 1-го года жизни)

продемонстрировали достаточную положительную динамику, что свидетельствует, во-первых, о корректности предлагаемых решений с позиции системы здравоохранения, а во-вторых, о принятии их пациентским сообществом.

Общей рекомендацией по результатам анализа является необходимость совершенствования системы мониторинга реализации Стандарта – важно точно определять причины отрицательной (недостаточной) динамики параметров, в первую очередь, изучая мнение пациентов и тем самым вовлекая в совместное построение пациент-ориентированного здравоохранения.

Выводы

1. Стандартизация маршрутизации потоков пациентов в рамках государственной региональной системы здравоохранения путем издания соответствующих распоряжений и дальнейший контроль за ее выполнением являются эффективным способом повышения доступности медицинской помощи.

2. Выполнение правил маршрутизации должно соблюдаться при каждом случае оказания медицинской помощи, однако это практически невозможно контролировать из-за большого потока пациентов (оптимальной будет автоматизация сбора информации с выборочными наблюдениями). Целесообразным представляется включение в цепочку контроля пациента путем ознакомления его с нормативным алгоритмом маршрутизации и возможности доступного (в самой МО) сообщения о его нарушении.

3. Пациент – конечный и самый главный бенефициарий реорганизации маршрутизации. Важно осуществлять мониторинг удовлетворенности и искать новые пути роста эффективности системы здравоохранения в целом.

Литература

1. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Миронов А.Ю. Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19. Алгоритм действий медицинских работников поликлиники при выявлении больного с подозрением на данный коронавирус. *Медицинский алфавит*. 2020;(2):6–13. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-2-6-13.
2. Колбин А.С. Ранняя оценка эффективности лекарственных средств при лечении больных с COVID-19. *Инфекция и иммунитет*. 2020;(10):277–286. DOI: 10.15789/2220-7619-AEA-1458.
3. Сертакова О.В., Иванова Т.А., Умалатова Г.А. Социально-экономический подход к повышению качества государственного управления в системе первичной медико-санитарной помощи населению. *Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии*. 2017;(4):22–29.
4. Бурцев Д.В., Аванян Н.Л., Скрипец Н.В. Построение системы менеджмента качества в ГАУ РО «ОКДЦ» в условиях ограниченного финансирования. *Менеджмент качества в медицине*. 2018;(1):58–64.
5. Кочубей А.В., Конаныхина А.К., Кочубей В.В. Управление потоками пациентов при организации первичной медико-санитарной помощи. *Вестник Росздравнадзора*. 2016;(5):96–99.
6. Давыдов А.Ю., Артемьева Г.Б., Перегудова Н.Н. Анализ эффективности первичного профилактического приема акушером-гинекологом на основе методов бережливого производства. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(2):141–153. DOI: 10.23888/NMJ202082141-153.
7. Гарифуллин Т.Ю., Авдеева М.В., Панов В.П., Филатов В.Н. Направления и методы совершенствования деятельности регистратуры при реализации проекта «Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь».

8. Деев И.А., Бойков В.А., Канонеркер Л.М., Кобякова О.С., Куликов Е.С., Новикова И.Ю. и др. Применение инструментов бережливого производства при организации профилактических осмотров детского населения Томской области. *Менеджер здравоохранения*. 2019;(9):30–36.
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019 г. № 173н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72132764/> (дата обращения: 01.09.2020).
10. Холопов А.В., Бойков В.А., Кобякова О.С., Деев И.А. Разработка и внедрение стандарта организации работы регистратур медицинских организаций: проект «Входная группа». *Менеджер здравоохранения*. 2018;(2):37–43.
11. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 20 декабря 2012 г. № 1470 «Об оптимизации работы по ведению записи на прием к врачу в электронном виде» (с изменениями на 29 июня 2017 г.). URL: <http://docs.cntd.ru/document/456054699> (дата обращения: 01.09.2020).
12. Приказ Департамента здравоохранения Приморского края от 23 мая 2018 г. № 18/пр/469 «Об утверждении порядка записи на прием к врачу в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь в рамках территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Приморском крае». URL: <http://docs.cntd.ru/document/543746840> (дата обращения: 01.09.2020).
13. Четверикова Н.А. Сопротивление персонала изменениям как реакция на состояние риска и неопределенности. *Вестник университета*. 2018;(9):159–163. DOI: 10.26425/1816-4277-2018-9-159-163.

References

1. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Mironov A.Yu. COVID-19 coronavirus infection pandemic. Algorithm of actions of medical workers of clinic in identifying patients with suspected coronavirus. *Medical Alphabet*. 2020;(2):6–13 (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-2-6-13.
2. Kolbin A.S. An early assessment of the efficacy of medicines in the treatment of patients with COVID-19. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020;10(2):277–286 (In Russ.). DOI: 10.15789/2220-7619-AEA-1458.
3. Sertakova O.V., Ivanova T.A., Umalotova G.A. Socio-economic approach to increasing the quality of state management in the system of primary medical and sanitary assistance to the population. *Vestnik Vserossiyskogo Obshchestva Specialistov po Mediko-social'noj Ekspertize, Reabilitacii i Reabilitacionnoi Industrii*. 2017;(4):22–29 (In Russ.).
4. Burtsev D.V., Avanyan N.L., Skripets N.V. The practice of implementation a system of quality management in the public institution of health «Regional consultative-and-diagnostic center». *Menedzhment Kachestva v Medicine*. 2018;(1):58–64 (In Russ.).
5. Kochubey A.V., Konanykhina A.K., Kochubey V.V. Management of patient flows in the organization of primary health care. *Vestnik Roszdrazhnavadzora*. 2016;(5):96–99 (In Russ.).
6. Davydov A.Ju., Artemyeva G.B., Peregodova N.N. Analysis of efficiency of primary preventive visit of patient to obstetrician-gynecologist based on lean production methods. *Science of Young (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(2):141–153 (In Russ.). DOI: 10.23888/HMJ202082141-153.
7. Garifullin T.Yu., Avdeeva M.V., Panov V.P., Filatov V.N. Directions and methods for improving performance of the clinic front desk within the framework of the «New Model of the Medical Organization Providing Primary Health Care» project. *Social Aspects of Population Health* [serial online]. 2020;66(3):3 (In Russ.). URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1164/30/lang,ru/>. DOI: 10.21045/2071-5021-2020-66-3-3.
8. Deev I.A., Boykov V.A., Kanonerker L.M., Kobyakova O.S., Kulikov E.S., Novikova I.Yu. et al. Application of lean management in medical examination of children in Tomsk Region. *Manager in Health Care*. 2019;(9):30–36 (In Russ.).
9. Order of the Ministry of health of the Russian Federation No. 173n dated March 29, 2019 “On approval of the procedure for conducting dispensary monitoring of adults” (In Russ.). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72132764/> (available from: 01.09.2020).
10. Holopov A.V., Boykov V.A., Kobyakova O.S., Deev I.A. Development and implementation of a standard for the organization of work of registries medical organizations: the project «Entrance group». *Manager in Health Care*. 2018;(2):37–43 (In Russ.).
11. Order of the Moscow city health Department No. 1470 of December 20, 2012 “On optimizing the work of making an appointment with a doctor in electronic form” (as amended on June 29, 2017) (In Russ.). URL: <http://docs.cntd.ru/document/456054699> (available from: 01.09.2020).
12. Order No. 18/PR/469 of the Primorsky Krai Department of health dated May 23, 2018 “On approval of the procedure for making an appointment with a doctor in medical organizations providing primary health care within the framework of the territorial program of state guarantees of free medical care for citizens in the Primorsky Krai” (In Russ.). URL: <http://docs.cntd.ru/document/543746840> (available from: 01.09.2020).
13. Chetverikova N.A. Personnel resistance to changes as a reaction to the state of risk and uncertainty. *Vestnik Universiteta*. 2018;(9):159–163 (In Russ.). DOI: 10.26425/1816-4277-2018-9-159-163.

Информация о вкладе авторов

Деев И.А. – разработка концепции и дизайна исследования.
Кобякова О.С. – разработка концепции и дизайна исследования.
Шибалков И.П. – разработка порядка маршрутизации потоков пациентов, написание и подготовка текста статьи.
Протасова Л.М. – получение, анализ и интерпретация данных, написание и подготовка текста статьи.
Бойков В.А. – разработка концепции и дизайна исследования, разработка порядка маршрутизации потоков пациентов, получение, анализ и интерпретация данных, написание и подготовка текста статьи.
Барановская С.В. – получение, анализ и интерпретация данных, написание и подготовка текста статьи.
Суворова Т.А. – получение, анализ и интерпретация данных, написание и подготовка текста статьи.
Бабешина М.А. – получение, анализ и интерпретация данных, написание и подготовка текста статьи.

Сведения об авторах

Деев Иван Анатольевич, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней, лечебный факультет, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4449-4810.
E-mail: ivandeyev@yandex.ru.

Кобякова Ольга Сергеевна, д-р мед. наук, профессор, директор Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-0098-1403.
E-mail: kobyakovaos@mednet.ru.

Шибалков Иван Петрович, старший преподаватель, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-4255-6846.
E-mail: shibalkov.ivan@yandex.ru.

Протасова Любовь Муратовна, аспирант, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-6593-6585.
E-mail: zharmuhambetova.l@gmail.com.

Information on author contributions

Deev I.A. – development of research concept and design.
Kobyakova O.S. – development of research concept and design.
Shibalkov I. P. – development of patient flow routing procedure, writing and preparing manuscript text.
Protasova L.M. – obtaining, analyzing, and interpreting data, writing and preparing manuscript text.
Boikov V.A. – development of research concept and design, development of patient flow routing procedure, obtaining, analyzing, and interpreting data, writing and preparing manuscript text.
Baranovskaya S.V. – obtaining, analyzing, and interpreting data, writing and preparing manuscript text.
Suvorova T.A. – obtaining, analyzing, and interpreting data, writing and preparing manuscript text.
Babeshina M.A. – obtaining, analyzing, and interpreting data, writing and preparing manuscript text.

Information about the authors

Ivan A. Deev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pediatrics with Course of Childhood Diseases, Faculty of Medicine, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-4449-4810.
E-mail: ivandeyev@yandex.ru.

Olga S. Kobyakova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-0098-1403.
E-mail: kobyakovaos@mednet.ru.

Ivan P. Shibalkov, Senior Lecturer, Health Organization and Public Health Department, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-4255-6846.
E-mail: shibalkov.ivan@yandex.ru.

Lyubov M. Protasova, Graduate Student, Health Organization and Public Health Department, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-6593-6585.
E-mail: zharmuhambetova.l@gmail.com.

Vadim A. Boykov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Health Organization and Public Health Department, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0001-7532-7102.
E-mail: boikov85@mail.ru.



Бойков Вадим Андреевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7532-7102.

E-mail: boykov85@mail.ru.

Барановская Светлана Викторовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-2587-2545.


E-mail: sv-baranovskaya@yandex.ru.

Суворова Татьяна Алексеевна, аспирант, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6593-8161.

E-mail: arteria_1@mail.ru.

Бабешина Марина Александровна, заместитель главного врача, Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Поликлиника № 1». ORCID 0000-0003-2390-7935.

E-mail: mary.babeshina@gmail.com.

 **Шибалков Иван Петрович**, e-mail: shibalkov.ivan@yandex.ru.

Svetlana V. Baranovskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Health Organization and Public Health Department, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-2587-2545.

E-mail: sv-baranovskaya@yandex.ru.

Tatyana A. Suvorova, Graduate Student, Health Organization and Public Health Department, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0001-6593-8161.

E-mail: arteria_1@mail.ru.

Marina A. Babeshina, Deputy Chief Physician, Regional State Autonomous Health Institution Polyclinic No. 1. ORCID 0000-0003-2390-7935.

E-mail: mary.babeshina@gmail.com.

 **Ivan P. Shibalkov**, e-mail: shibalkov.ivan@yandex.ru.

Received October 06, 2020

Поступила 06.10.2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-103-110>

УДК 616.132.2-089.168:615.472.5.032.13]:004.9

Применение информационной медицинской системы с целью быстрого скрининга сердечно-сосудистого риска у пациентов после коронарного стентирования

Г.С. Пушкарев, В.А. Кузнецов, О.А. Гуськова, Л.М. Малишевский

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Аннотация

Цель: разработать и внедрить систему поддержки принятия решения для программного продукта – информационной медицинской системы «1С: Медицина» в виде калькулятора для определения абсолютного риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), показать возможность использования этой системы для пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших коронарное стентирование (КС).

Материал и методы. В Тюменском кардиологическом научном центре Томского НИМЦ была разработана внешняя оболочка для программного продукта – информационной медицинской системы «1С: Медицина», предназначенная для определения 10-летнего абсолютного суммарного риска смерти от ССЗ у мужчин трудоспособного возраста (Тюменская шкала риска – ТШР) с целью поддержки принятия врачебных решений. Программа была апробирована на 764 пациентах мужского пола из «Проспективного регистра чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ)». Средний возраст пациентов составил $56,9 \pm 8,8$ года. В качестве переменной проверки состояния использовали все случаи смерти, зарегистрированные в течение одного года после проведения ЧКВ ($n = 23$). Для сравнения предсказывающей точности интегрированной модели были выбраны алгоритмы: PROCAM и FRAMINGHAM. Для оценки предсказывающей точности моделей использовали информационный критерий Шварца и данные ROC-анализа.

Результаты. Критерий Шварца для ТШР у мужчин составил 283, для моделей PROCAM и FRAMINGHAM – 235 и 490 соответственно. Показатель AUC для ТШР составил 0,655 (95% ДИ 0,510–0,800), что свидетельствует об удовлетворительном качестве полученной модели. Показатель AUC для алгоритмов FRAMINGHAM и PROCAM составил 0,599 (95% ДИ 0,442–0,757) и 0,653 (95% ДИ 0,509–0,796) соответственно.

Выводы. Созданная и интегрированная в информационную медицинскую информационную систему ТШР, включающая в себя психосоциальные факторы, может быстро и успешно применяться для определения вероятности наступления летального исхода у пациентов с ИБС в течение одного года после проведения КС, превосходит традиционную шкалу риска FRAMINGHAM и не уступает шкале PROCAM. Таким образом, ТШР может использоваться в качестве программы поддержки принятия врачебных решений.

Ключевые слова:	факторы риска, суммарный сердечно-сосудистый риск, информационная медицинская система, цифровая медицина, коронарное стентирование.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (протокол № 141 от 15.10.2018 г.).
Для цитирования:	Пушкарев Г.С., Кузнецов В.А., Гуськова О.А., Малишевский Л.М. Применение информационной медицинской системы с целью быстрого скрининга сердечно-сосудистого риска у пациентов после коронарного стентирования. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(4):103–110. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-103-110 .

Medical information system for the rapid screening of cardiovascular risk in patients after coronary stenting

Georgiy S. Pushkarev, Vadim A. Kuznetsov, Olga A. Guskova,
Lev M. Malishevsky

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

Abstract

Aim. To develop and implement a decision support system for a software product – medical information system “1C: Medicine” in the form of calculator for assessment of the absolute risk of death from cardiovascular diseases (CVD) and to show the prospects of using this system for patients with coronary artery disease (CAD) after coronary stenting.

Material and Methods. The medical information system “1C: Medicine” software interface was developed in Tyumen Cardiology Research Center. It was designed to assess 10-year absolute total mortality risk from CVD in males of working age (Tyumen Risk Scale (TRS)) to provide medical decision support. The program was tested in 764 male patients from the Prospective Registry of Percutaneous Coronary Interventions (PCI). The mean age of patients was 56.9 ± 8.8 years. All death cases, recorded within a year after PCI ($n = 23$), were used as the status check variable. The following algorithms were chosen to compare the predictive accuracy of the integrated model: PROCAM and FRAMINGHAM. The Schwarz information test and ROC analysis data were used to assess the predictive accuracy of the models.

Results. The values of Schwarz’s criterion in males were 283 for TRS, 235 for PROCAM, and 490 for FRAMINGHAM model. AUC indicator for TRS was 0.655 (95% CI 0.510–0.800), suggesting the satisfactory quality of resulting model. AUC indicators for FRAMINGHAM and PROCAM algorithms were 0.599 (95% CI 0.442–0.757) and 0.653 (95% CI 0.509–0.796), respectively.

Conclusion. The created TRS, integrated into the medical information system with psychosocial factors, may be quickly and successfully implemented to determine mortality risk in CAD patients within one year after coronary stenting. The TRS has an advantage over the traditional FRAMINGHAM risk scale and non-inferior to the PROCAM scale. Therefore, TRS may be used as a medical decision support program.

Keywords:	risk factors, total cardiovascular risk, medical information system, digital medicine, coronary stenting.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Tyumen Cardiology Research Center of Tomsk NRMС (protocol No. 141 from 15.10.2018).
For citation:	Pushkarev G.S., Kuznetsov V.A., Guskova O.A., Malishevsky L.M. Medical information system for the rapid screening of cardiovascular risk in patients after coronary stenting. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(4):103–110. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-103-110 .

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из самых частых причин преждевременной смерти во всем мире [1]. В большинстве случаев риск сердечно-сосудистой смерти можно оценить, исходя из совокупности небольшого числа простых факторов [2], на основе которых могут быть созданы электронные калькуляторы риска для разработки программ поддержки принятия врачебных решений. В целом такие программы представляют собой системы, основанные на информационных технологиях, которые оценивают специфические характеристики пациентов и комбинируют их в соответствии с установленными алгоритмами. На сегодняшний день программы поддержки принятия врачебных решений становятся исключительно важными при обеспечении здоровья пациентов и поддержке на всех этапах терапии [3].

Такие программы позволяют в кратчайшие сроки обрабатывать информацию и выявлять проблему [4], способствуют улучшению проводимой терапии в соответствии с клиническими рекомендациями [5].

Цель исследования: разработать и внедрить систему поддержки принятия решения для программного продукта – информационной медицинской системы «1С: Медицина» в виде калькулятора для определения абсолютного риска смерти от ССЗ, показать возможность использования этой системы для пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших коронарное стентирование (КС).

Материал и методы

В Тюменском кардиологическом научном центре Томского НИМЦ была разработана внешняя оболочка для программного продукта – информационной

медицинской системы «1С: Медицина», предназначенная для определения 10-летнего абсолютного суммарного риска смерти от ССЗ у мужчин трудоспособного возраста (Тюменская шкала риска – ТШР) с целью поддержки принятия врачебных решений. Пользователь-

ский интерфейс выполнен в виде калькулятора, содержащего поля для выбора пациента в информационной системе «1С: Медицина», а также для ввода переменных, используемых в калькуляторе, и вывода конечного результата (рис. 1).

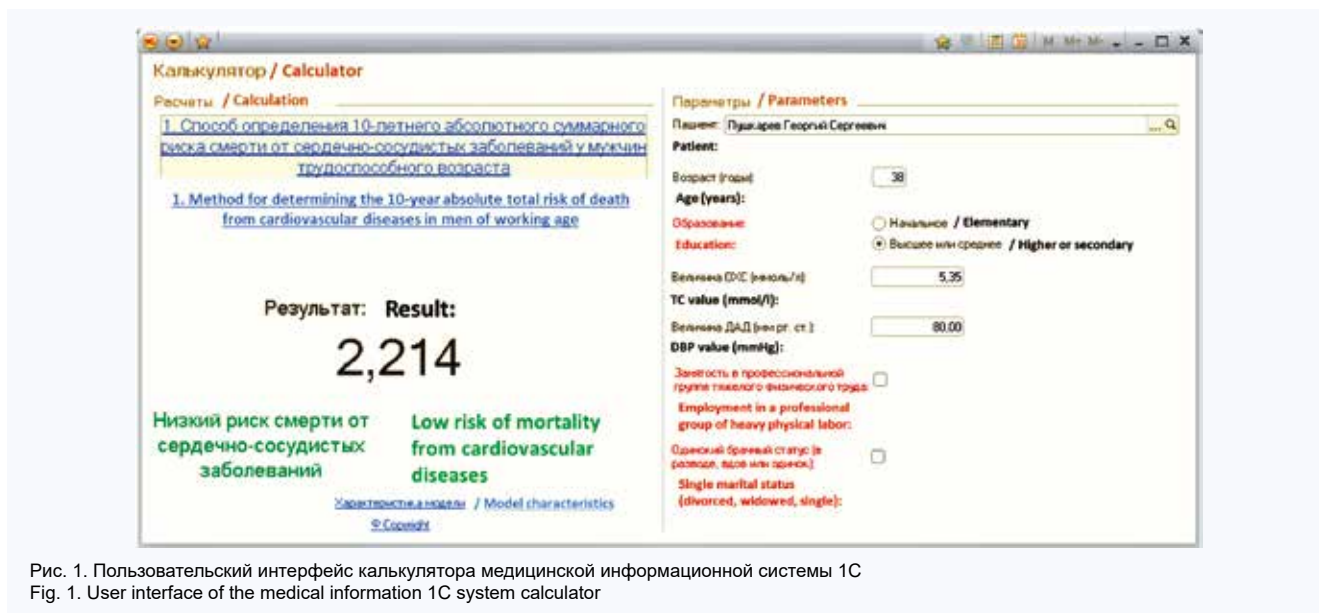


Рис. 1. Пользовательский интерфейс калькулятора медицинской информационной системы 1С
 Fig. 1. User interface of the medical information 1C system calculator

Для определения 10-летнего абсолютного суммарного риска смерти от ССЗ у мужчин трудоспособного возраста (ТШР) использовалась математическая формула, разработанная и запатентованная нами ранее [6, 7]. ТШР была создана с использованием мультивариантной регрессионной модели Кокса. В результате ранее выполненного анализа было продемонстрировано статистически значимое влияние на риск смерти от ССЗ шести факторов с уровнем статистической значимости $p < 0,05$: возраст (x_1), диастолическое артериальное давление (x_2), общий холестерин (x_3), начальный уровень образования (x_4), занятость в профессиях тяжелого физического труда (x_5) и одинокий брачный статус (x_6) [7].

На основании регрессии Кокса была построена модель для оценки суммарного риска смерти от ССЗ:

$$h(t;x) = h_0(t) \cdot \exp((x_1 - x_{\text{среднее}1}) \beta_1 + (x_2 - x_{\text{среднее}2}) \beta_2 + (x_3 - x_{\text{среднее}3}) \beta_3 + (x_4 - x_{\text{среднее}4}) \beta_4 + (x_5 - x_{\text{среднее}5}) \beta_5 + (x_6 - x_{\text{среднее}6}) \beta_6) \quad (1)$$

где $h(t;x)$ – показатель интенсивности риска смерти от ССЗ в течение 10 лет при воздействии шести найденных факторов, $h_0(t)$ – интенсивность риска смерти от ССЗ в течение 10 лет при анализе тех же факторов, задаваемых средними величинами, $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5$ и β_6 , – регрессионные коэффициенты переменных x_1, x_2, x_3, x_4, x_5 и x_6 , которые составили 0,043; 0,042; 0,007; 0,801; 0,900 и 1,232 соответственно [7].

Суммарная вероятность смерти (абсолютный риск смерти) от ССЗ в течение 10 лет (в %) рассчитывалась по формуле:

$$P = 100 (1 - a^{\exp(y)}) \quad (2)$$

где $a = e^{-\int_0^{10 \text{ лет}} h_0(t) dt}$, т. е. значение функции дожития к концу срока наблюдения, определенное для средних

значений переменных в полученной многофакторной модели Кокса, – 0,928,

$$Y = (x_1 - x_{\text{среднее}1}) \beta_1 + (x_2 - x_{\text{среднее}2}) \beta_2 + (x_3 - x_{\text{среднее}3}) \beta_3 + (x_4 - x_{\text{среднее}4}) \beta_4 + (x_5 - x_{\text{среднее}5}) \beta_5 + (x_6 - x_{\text{среднее}6}) \beta_6$$

Выделяя из последней формулы – $(x_{\text{среднее}1} \beta_1 + x_{\text{среднее}2} \beta_2 + x_{\text{среднее}3} \beta_3 + x_{\text{среднее}4} \beta_4 + x_{\text{среднее}5} \beta_5 + x_{\text{среднее}6} \beta_6)$, было получено – 7,6411.

Таким образом, итоговая формула расчета абсолютного риска (в %) имела вид:

$$P = 100 \times (1 - 0,928^{\exp(-7,6411 + x_1 \cdot 0,043 + x_2 \cdot 0,042 + x_3 \cdot 0,007 + x_4 \cdot 0,801 + x_5 \cdot 0,900 + x_6 \cdot 1,232)}) \quad (3)$$

Использование информационной медицинской системы 1С в качестве среды разработки позволило реализовать функцию получения медицинских данных пациента из базы данных Тюменского кардиологического научного центра с последующим автоматическим заполнением полей калькулятора. С этой целью разработанная функция выполняет поиск медицинских документов по запрограммированному алгоритму (в зависимости от цели калькулятора могут подгружаться как самые ранние, так и самые последние документы). В информационной системе «1С: Медицина» медицинские документы представлены в виде xml-файлов, откуда разработанная функция извлекает значения показателей, используемых в калькуляторе, и автоматически подставляет их в соответствующие поля. Также была разработана функция для выделения незаполненных полей красным цветом, так как у части пациентов в системе «1С: Медицина» могут отсутствовать данные, используемые в калькуляторе. Эта функция позволяет врачу выявить незаполненное поле и ввести недостающее значение вручную, что увеличивает скорость работы с модулем и снижает вероятность ошибки, что

имеет особое значение для качественных переменных (см. рис. 1).

Принцип работы разработанного калькулятора представлен на рисунке 2.

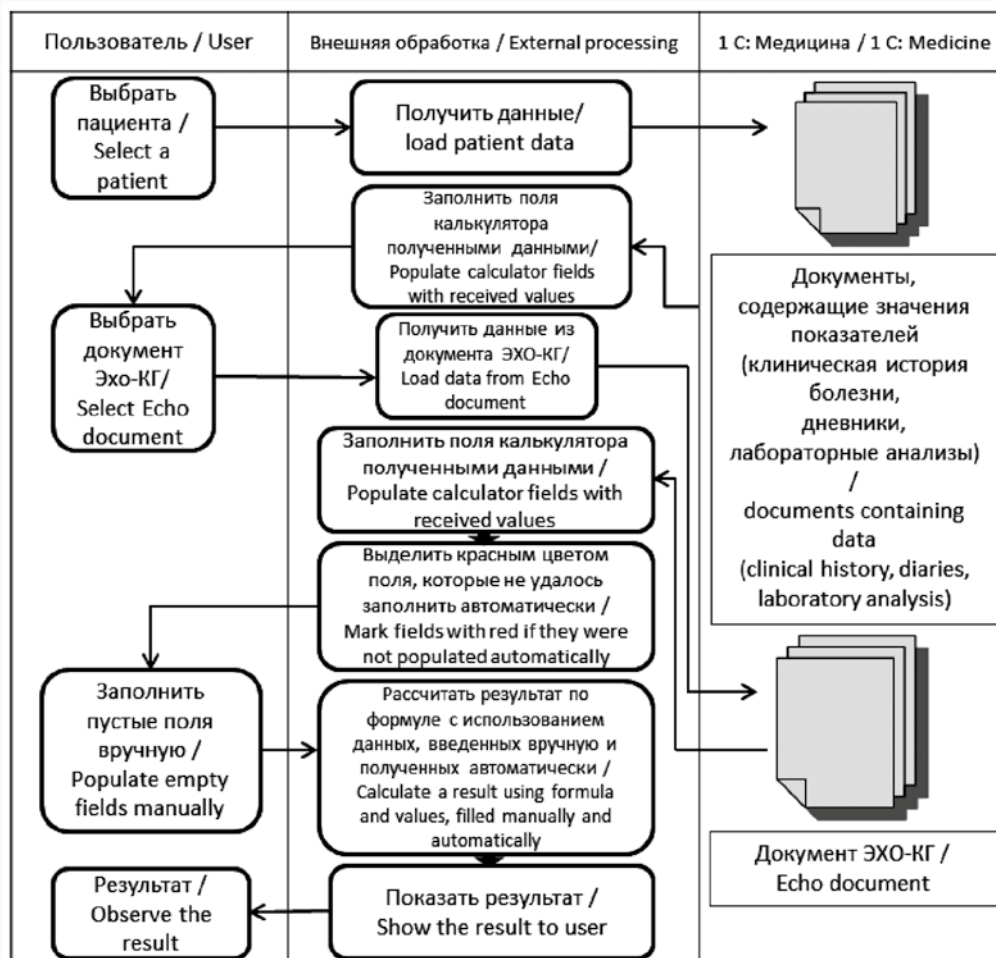


Рис. 2. Схема работы системы поддержки принятия решений с использованием информационной медицинской системы 1С
Fig. 2. Work scheme of the support decision system using medical information 1C system

Чтобы провести оценку возможного использования интегрированной ТШР в информационную медицинскую систему «1С: Медицина» для предсказания неблагоприятного прогноза у пациентов с ИБС после выполненного КС, были проанализированы данные сердечно-сосудистого риска 764 пациентов мужского пола из «Перспективного регистра чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ)» Тюменского кардиологического научного центра. Средний возраст пациентов составил $56,9 \pm 8,8$ года. В качестве переменной проверки состояния использовали все случаи смерти, зарегистрированные в течение одного года после проведения ЧКВ ($n = 23$). Для сравнения предсказывающей точности построенной модели были выбраны самые распространенные алгоритмы расчета абсолютного риска: PROCAM-Algorithm и FRAMINGHAM-Algorithm [8, 9].

Для оценки предсказывающей точности интегрированной ТШР, в сравнении с известными алгоритмами риска PROCAM и FRAMINGHAM, использовали информационный критерий Шварца и данные ROC-анализа [10, 11]. При сравнении средних величин применяли непараметрический анализ, для связанных выборок – критерий знаковых рангов Вилкоксона. Значение $p < 0,05$ оценивалось как статистически значимое.

Результаты

Средняя величина ошибки абсолютного риска для ТШР составила $-0,16 \pm 0,41$, что статистически значимо отличалось от аналогичных показателей, определенных для моделей PROCAM и FRAMINGHAM: $-0,12 \pm 0,54$ ($p < 0,001$) и $-0,30 \pm 0,30$ ($p < 0,001$) соответственно.

Из таблицы видно, что критерий Шварца для ТШР у мужчин равнялся 283, для моделей PROCAM и FRAMINGHAM – 235 и 490 соответственно. Исходя из полученных данных, наибольшей предсказывающей ценностью обладала шкала PROCAM.

Если предсказывающую точность шкалы PROCAM принять за единицу, то наихудший предсказывающий результат для обследованной когорты мужчин был у алгоритма FRAMINGHAM (меньше приблизительно в 2,1 раза). ТШР имела приблизительно равную прогностическую точность по сравнению с алгоритмом PROCAM (рис. 3).

Помимо информационного критерия Шварца проводили сравнение моделей абсолютного риска, используя данные ROC-анализа (рис. 4). Для точного сравнения ROC-кривых применяли показатель AUC (area under ROC curve – площадь под ROC-кривой).

Таблица. Сравнительная характеристика Тюменской шкалы риска с алгоритмами PROCAM и FRAMINGHAM

Table. Comparative characteristic of the Tyumen Risk Scale with the PROCAM and FRAMINGHAM algorithms

Показатели Parameters	Тюменская шкала риска Tyumen Risk Scale	PROCAM	FRAMINGHAM
Средняя ошибка модели (I_0) Model average error	$-0,16 \pm 0,41$	$-0,12 \pm 0,54$	$-0,30 \pm 0,30$
Суммарная ошибка модели (I) Model total error	-121,5	-90,6	-224,8
Критерий Шварца (SC) The Schwartz criterion	283	235	490
P для сравнения средних величин ошибки P of the average values comparison	–	<0,001	<0,001

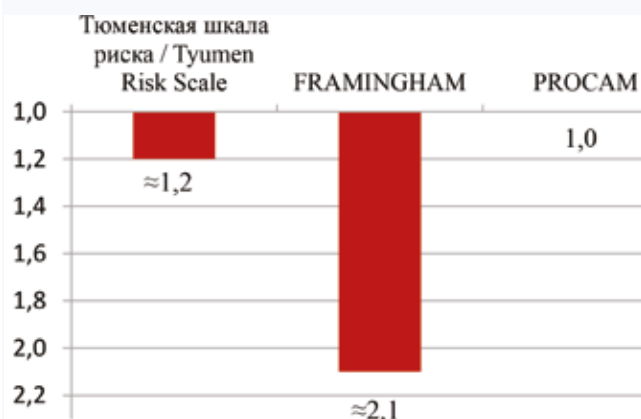


Рис. 3. Сравнение прогностической точности Тюменской шкалы риска с алгоритмами PROCAM и FRAMINGHAM
 Fig. 3. Predictive accuracy comparison of the Tyumen Risk Scale with the PROCAM and FRAMINGHAM algorithms

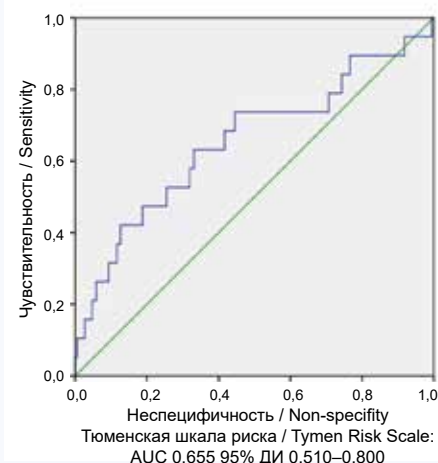


Рис. 4. Данные ROC-анализа Тюменской шкалы риска в отношении прогноза у пациентов с ишемической болезнью сердца
 Fig. 4. ROC-analysis data of the Tyumen Risk Scale for prediction in patients with coronary artery disease

Показатель AUC для ТШР составил 0,655 (95% ДИ 0,510–0,800), что свидетельствует об удовлетворительном качестве полученной модели в отношении прогноза риска смерти у пациентов с ИБС после ЧКВ. Показатель AUC для алгоритмов FRAMINGHAM и PROCAM составил

0,599 (95% ДИ 0,442–0,757) и 0,653 (95% ДИ 0,509–0,796) соответственно (рис. 5, 6). Приведенные данные свидетельствуют об удовлетворительном предсказывающем качестве модели PROCAM и о соответствии прогностической точности ТШР.

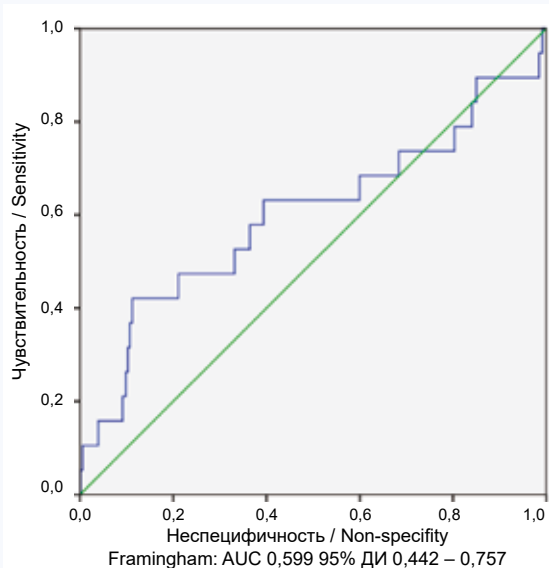


Рис. 5. Данные ROC-анализа шкалы FRAMINGHAM в отношении прогноза у пациентов с ишемической болезнью сердца
 Fig. 5. ROC-analysis data of the FRAMINGHAM scale for prognosis in patients with coronary artery disease

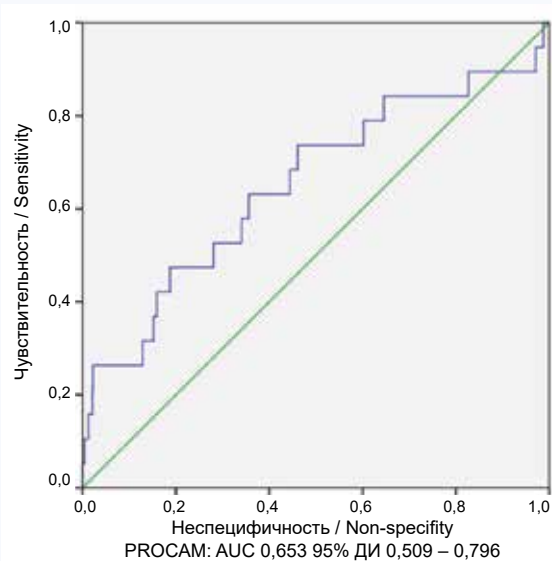


Рис. 6. Данные ROC-анализа шкалы PROCAM в отношении прогноза у пациентов с ишемической болезнью сердца
 Fig. 6. ROC-analysis data of the PROCAM scale for prediction in patients with coronary artery disease

Так как 95% ДИ для алгоритма FRAMINGHAM пересекает отметку 0,5, данный алгоритм не обладает прогностической ценностью. Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что интегрированный алгоритм ТШР по оценке сердечно-сосудистого риска может быть применен с целью определения степени риска смерти у пациентов с ИБС в течение одного года после операции ЧКВ. С этой же целью можно использовать традиционный алгоритм PROCAM.

Обсуждение

В данной работе было проведено сопоставление известных алгоритмов по оценке суммарного кардиоваскулярного риска, таких как PROCAM [8] и FRAMINGHAM [9], с разработанной ТШР, которая была интегрирована в информационную медицинскую систему. Следует отметить, что алгоритмы PROCAM и FRAMINGHAM применялись традиционным способом, т. е. с ручным расчетом показателей риска для каждого отдельного пациента, в то время как применение ТШР проводилось в автоматическом режиме, благодаря интеграции данного алгоритма в модуль «1С: Медицина», что позволило в значительной степени упростить процесс и сократить время для определения суммарного риска. С точки зрения иностранных исследователей, применение новых информационных цифровых технологий высвобождает время для взаимодействия врача и пациента. Помимо этого, предсказательная аналитика, включающая в себя персонализированную оценку риска и выгоды, ориентирована на индивидуальные различия гораздо больше, чем многие из имеющихся клинических руководств, основанных на опыте терапии больших групп пациентов [12]. Таким образом, значительным преимуществом внедрения цифровых технологий является предоставление безопасной, эффективной персонализированной помощи на всех этапах терапии, начиная с профилактики и ранней диагностики и заканчивая назначением адекватной терапии и контролем течения заболевания [13].

Необходимо сказать, что хотя модели PROCAM и FRAMINGHAM изначально были предназначены для оценки риска развития фатального и нефатального инфаркта миокарда в открытой популяции, основные традиционные факторы риска, входящие в эти шкалы, используются для прогнозирования различных сердечно-сосудистых исходов во множестве других моделей по оценке суммарного кардиоваскулярного риска [14]. К тому же, по данным литературы, использование указанных алгоритмов позволяет успешно прогнозировать риск развития инсультов и метаболического синдрома [15]. В недавних исследованиях было показано, что традиционные шкалы риска FRAMINGHAM и PROCAM могут быть успешно применены для возможной оценки степени и тяжести коронарного атеросклероза у пациентов с ИБС [16]. В другом исследовании авторы изучали возможность традиционных алгоритмов риска, таких как FRAMINGHAM, SCORE, PROCAM, прогнозировать гемодинамически значимое поражение коронарных артерий и основные сердечно-сосудистые события у пациентов с подозрением на ИБС и пациентов, направленных на компьютерную томографическую ангиографию сердца. По результатам исследования авторы пришли к выводу, что шкалы риска FRAMINGHAM и SCORE обладают удовлетворительным качеством в прогнозировании значимых

стенозов коронарных артерий по данным компьютерной ангиографии [17].

Таким образом, применение алгоритмов PROCAM и FRAMINGHAM для оценки риска смерти от ССЗ у пациентов после КС в данной работе представляется правомочным. Использование традиционных алгоритмов для расчета риска только фатальных осложнений имеет преимущество по сравнению с применением этих алгоритмов для расчета как фатальных, так и нефатальных осложнений, так как статистика последних сильно зависит от критериев и качества диагностики.

Анализ критерия Шварца и ROC-анализ свидетельствуют о менее точной оценке риска смерти от ССЗ при применении алгоритма FRAMINGHAM в сравнении с ТШР и сопоставимой оценке риска с алгоритмом PROCAM. В то же время надежная оценка риска по шкале FRAMINGHAM была подтверждена в многочисленных исследованиях [18]. Однако в проведенном обзоре 27 исследований, где использовалась шкала FRAMINGHAM, было выявлено, что в популяции высокого риска наблюдалась недооценка риска, тогда как в популяции низкого риска расчетный риск был превышен почти в три раза [19].

Проведенные исследования показали, что алгоритм PROCAM в целом соответствует алгоритму FRAMINGHAM в точности оценки сердечно-сосудистого риска в популяции [20]. Однако другие исследователи отмечают, что шкала PROCAM может недооценивать риск у пациентов с явным атеросклерозом [21].

Таким образом, хоть в целом известные модели риска дают приемлемый результат прогноза развития сердечно-сосудистых осложнений, в ряде случаев риск может быть переоценен или недооценен, в то же время добавление в модель дополнительных факторов риска может повысить прогностическую ценность модели. Так, например, добавление в модель социально-экономических факторов позволило более точно прогнозировать сердечно-сосудистый риск смерти. Следует отметить, что попытки включения в модели прогнозирования суммарного сердечно-сосудистого риска социально-экономических факторов предпринимались ранее (например, иностранные шкалы оценки сердечно-сосудистого риска ASSIGN и QRISK [22, 23]). Исследователи из Томска запатентовали способ определения риска смерти от ИБС у мужчин на основе формулы, в которую был включен брачный статус пациента [24].

Таким образом, добавление в шкалы риска социально-экономических факторов является важным шагом в признании значения социальной депривации для оценки сердечно-сосудистого риска, а интеграция данного алгоритма в информационную систему «1С: Медицина» способствует более простому и быстрому его применению.

Выводы

Созданная и интегрированная в информационную медицинскую информационную систему ТШР, включающая в себя психосоциальные факторы, может быстро и успешно применяться для определения вероятности наступления летального исхода у пациентов с ИБС в течение одного года после проведения КС; она превосходит традиционную шкалу риска FRAMINGHAM и не уступает шкале PROCAM. Таким образом, ТШР может использоваться в качестве программы поддержки принятия врачебных решений.

Литература

- Coorey G.M., Neubeck L., Mulley J., Redfern J. Effectiveness, acceptability and usefulness of mobile applications for cardiovascular disease self-management: Systematic review with meta-synthesis of quantitative and qualitative data. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2018;25(5):505–521. DOI: 10.1177/2047487317750913.
- Yusuf S., Joseph P., Rangarajan S., Islam S., Mentz A., Hystad P. et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): A prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10226):795–808. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2.
- Tamburrano A., Vallone D., Carrozza C., Urbani A., Sanguinetti M., Nicolotti N. et al. Evaluation and cost estimation of laboratory test overuse in 43 commonly ordered parameters through a Computerized Clinical Decision Support System (CCDSS) in a large university hospital. *PLoS One.* 2020;15(8):e0237159. DOI: 10.1371/journal.pone.0237159.
- Kharbanda E.O., Asche S.E., Sinaiko A.R., Ekstrom H.L., Nordin J.D., Sherwood N.E. et al. Clinical Decision Support for Recognition and Management of Hypertension: A Randomized Trial. *Pediatrics.* 2018;141(2):e20172954. DOI: 10.1542/peds.2017-2954.
- Patterson B.W., Pulia M.S., Ravi S., Hoonakker P.L.T., Hundt A.S., Wiegmann D. et al. Scope and Influence of Electronic Health Record-Integrated Clinical Decision Support in the Emergency Department: A Systematic Review. *Ann. Emerg. Med.* 2019;74(2):285–296. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2018.10.034.
- Трубачева И.А., Пушкарев Г.С., Акимова Е.В., Кузнецов В.А., Солдатова А.М., Акимов А.М. Патент РФ № 2649829 С1. Способ определения 10-летнего абсолютного суммарного риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин трудоспособного возраста. Оpubл. 04.04.2018.
- Пушкарев Г.С., Кузнецов В.А., Акимова Е.В. Суммарный 10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин 25–64 лет Тюмени. *Профилактическая медицина.* 2020;23(1):81–88. DOI: 10.17116/profmed20202301177.
- Assmann G., Cullen P., Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation.* 2002;105(3):310–315. DOI: 10.1161/hc0302.102575.
- D'Agostino R.B. Sr., Pencina M.J., Massaro J.M., Coady S. Cardiovascular disease risk assessment: Insights from Framingham. *Glob. Heart.* 2013;8(1):11–23. DOI: 10.1016/j.ghheart.2013.01.001.
- Neath A.A., Cavanaugh J.E. The Bayesian information criterion: background, derivation, and applications. *WIREs Comp. Stat.* 2012;4(2):199–203. DOI: 10.1002/wics.199.
- Hernández-Orallo J. ROC curves for regression. *Pattern Recognition.* 2013;46(12):3395–3411. DOI: 10.1016/j.patcog.2013.06.014.
- Warraich H.J., Califf R.M., Krumholz H.M. The digital transformation of medicine can revitalize the patient-clinician relationship. *NPJ Digit. Med.* 2018;1:49. DOI: 10.1038/s41746-018-0060-2.
- Wongvibulsin S., Martin S.S., Steinhilb S.R., Muse E.D. Connected health technology for cardiovascular disease prevention and management. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2019;21(6):29. DOI: 10.1007/s11936-019-0729-0.
- Berger J.S., Jordan C.O., Lloyd-Jones D., Blumenthal R.S. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(12):1169–1177. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.066.
- Wannamethee S.G., Shaper A.G., Lennon L., Morris R.W. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 2005;165(22):2644–2650. DOI: 10.1001/archinte.165.22.2644.
- Günaydin Z.Y., Karagöz A., Bektaş O., Kaya A., Kiriş T., Erdoğan G. et al. Comparison of the Framingham risk and SCORE models in predicting the presence and severity of coronary artery disease considering SYNTAX score. *Anatol. J. Cardiol.* 2016;16(6):412–418. DOI: 10.5152/AnatolJCardiol.2015.6317.
- Versteyleen M.O., Joosen I.A., Shaw L.J., Narula J., Hofstra L. Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events. *J. Nucl. Cardiol.* 2011;18(5):904–911. DOI: 10.1007/s12350-011-9425-5.
- D'Agostino R.B. Sr., Grundy S., Sullivan L.M., Wilson P.; CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA.* 2001;286(2):180–187. DOI: 10.1001/jama.286.2.180.
- Brindle P., Beswick A., Fahey T., Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review. *Heart.* 2006;92(12):1752–1759.
- Cooper J.A., Miller G.J., Humphries S.E. A comparison of the PROCAM and Framingham point-scoring systems for estimation of individual risk of coronary heart disease in the Second Northwick Park Heart Study. *Atherosclerosis.* 2005;181(1):93–100. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.12.026.
- Uthoff H., Staub D., Socrates T., Meyerhans A., Bundi B., Schmid H.P. et al. PROCAM-, FRAMINGHAM-, SCORE- and SMART-risk score for predicting cardiovascular morbidity and mortality in patients with overt atherosclerosis. *Vasa.* 2010;39(4):325–333. DOI: 10.1024/0301-1526/a000057.
- Woodward M., Brindle P., Tunstall-Pedoe H.; SIGN group on risk estimation. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: The ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart.* 2007;93(2):172–176. DOI: 10.1136/hrt.2006.108167.
- Hippisley-Cox J., Coupland C., Vinogradova Y., Robson J., Brindle P. Performance of the QRISK cardiovascular risk prediction algorithm in an independent UK sample of patients from general practice: A validation study. *Heart.* 2008;94(1):34–39. DOI: 10.1136/hrt.2007.134890.
- Трубачева И.А., Перминова О.А., Исаева Н.Н., Рудникович О.М. Патент РФ № 2 348 361 С1. Способ определения риска смерти от ишемической болезни сердца у мужчин, проживающих в условиях среднеурбанизированного города Западной Сибири. Оpubл. 03.10.2009.
- Integrated Clinical Decision Support in the Emergency Department: A Systematic Review. *Ann. Emerg. Med.* 2019;74(2):285–296. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2018.10.034.
- Trubacheva I.A., Pushkarev G.S., Akimova E.V., Kuznetsov V.A., Soldatova A.M., Akimov A.M. Patent RF No. 2649829 C1. Method for determining the 10-year absolute total risk of death from cardiovascular diseases in men of working age. Publ. 04.04.2018 (In Russ.).
- Pushkarev G.S., Kuznetsov V.A., Akimova E.V. Total 10-year risk of death from cardiovascular disease in 25–64 year-old men in Tyumen. *The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health.* 2020;23(1):81–88 (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed20202301177.
- Assmann G., Cullen P., Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation.* 2002;105(3):310–315. DOI: 10.1161/hc0302.102575.
- D'Agostino R.B. Sr., Pencina M.J., Massaro J.M., Coady S. Cardiovascular disease risk assessment: Insights from Framingham. *Glob. Heart.* 2013;8(1):11–23. DOI: 10.1016/j.ghheart.2013.01.001.
- Neath A.A., Cavanaugh J.E. The Bayesian information criterion: background, derivation, and applications. *WIREs Comp. Stat.* 2012;4(2):199–203. DOI: 10.1002/wics.199.
- Hernández-Orallo J. ROC curves for regression. *Pattern Recognition.* 2013;46(12):3395–3411. DOI: 10.1016/j.patcog.2013.06.014.
- Warraich H.J., Califf R.M., Krumholz H.M. The digital transformation of

- medicine can revitalize the patient-clinician relationship. *NPJ Digit. Med.* 2018;1:49. DOI: 10.1038/s41746-018-0060-2.
13. Wongvibulsin S., Martin S.S., Steinhilb S.R., Muse E.D. Connected health technology for cardiovascular disease prevention and management. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2019;21(6):29. DOI: 10.1007/s11936-019-0729-0.
 14. Berger J.S., Jordan C.O., Lloyd-Jones D., Blumenthal R.S. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(12):1169–1177. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.066.
 15. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Lennon L., Morris R.W. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 2005;165(22):2644–2650. DOI: 10.1001/archinte.165.22.2644.
 16. Günaydin Z.Y., Karagöz A., Bektaş O., Kaya A., Kırış T., Erdoğan G. et al. Comparison of the Framingham risk and SCORE models in predicting the presence and severity of coronary artery disease considering SYNTAX score. *Anatol. J. Cardiol.* 2016;16(6):412–418. DOI: 10.5152/AnatolJCardiol.2015.6317.
 17. Versteylen M.O., Joosen I.A., Shaw L.J., Narula J., Hofstra L. Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events. *J. Nucl. Cardiol.* 2011;18(5):904–911. DOI: 10.1007/s12350-011-9425-5.
 18. D'Agostino R.B. Sr., Grundy S., Sullivan L.M., Wilson P.; CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA.* 2001;286(2):180–187. DOI: 10.1001/jama.286.2.180.
 19. Brindle P., Beswick A., Fahey T., Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review. *Heart.* 2006;92(12):1752–1759.
 20. Cooper J.A., Miller G.J., Humphries S.E. A comparison of the PROCAM and Framingham point-scoring systems for estimation of individual risk of coronary heart disease in the Second Northwick Park Heart Study. *Atherosclerosis.* 2005;181(1):93–100. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.12.026.
 21. Uthoff H., Staub D., Socrates T., Meyerhans A., Bundi B., Schmid H.P. et al. PROCAM-, FRAMINGHAM-, SCORE- and SMART-risk score for predicting cardiovascular morbidity and mortality in patients with overt atherosclerosis. *Vasa.* 2010;39(4):325–333. DOI: 10.1024/0301-1526/a000057.
 22. Woodward M., Brindle P., Tunstall-Pedoe H.; SIGN group on risk estimation. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: The ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart.* 2007;93(2):172–176. DOI: 10.1136/hrt.2006.108167.
 23. Hippisley-Cox J., Coupland C., Vinogradova Y., Robson J., Brindle P. Performance of the QRISK cardiovascular risk prediction algorithm in an independent UK sample of patients from general practice: A validation study. *Heart.* 2008;94(1):34–39. DOI: 10.1136/hrt.2007.134890.
 24. Trubacheva I.A., Perminova O.A., Isaeva N.N., Rudnikovich O.M. Patent RF No. 2 348 361 C1. Method for evaluating ischemic heart disease death in men being residents moderately urbanized city of Western Siberia. Publ. 03.10.2009 (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Пушкарев Г.С., Кузнецов В.А. предложили концепцию исследования и дизайн.

Гуськова О.А., Малишевский Л.М. отвечали за получение данных.

Пушкарев Г.С., Гуськова О.А. анализировали и интерпретировали данные, написали первую версию рукописи, вместе с Кузнецовым В.А. и Малишевским Л.М. внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Пушкарев Георгий Сергеевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1555-5725.

E-mail: Pushkarev@infarkta.net.

Кузнецов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, научный консультант, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1970-2606.

E-mail: Kuznets@infarkta.net.

Гуськова Ольга Александровна, младший научный сотрудник, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8552-1646.

E-mail: Guskovaoa@infarkta.net.

Малишевский Лев Михайлович, лаборант-исследователь, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1025-3728.

E-mail: Levmalishevskii@gmail.com.

 **Пушкарев Георгий Сергеевич**, e-mail: Pushkarev@infarkta.net.

Information on author contributions

Pushkarev G.S. and Kuznetsov V.A. proposed the conception and design of research.

Guskova O.A. and Malishevsky L.M. were responsible for data acquisition.

Pushkarev G.S. and Guskova O.A. analyzed and interpreted the data and wrote the first draft of the article. Together with V.A. Kuznetsov and L.M. Malishevsky, they contributed to the improvement of the primary version of the article.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and agreed to bear a responsibility for all aspects of the work vouching for its accuracy and integrity.

Information about the authors

Georgiy S. Pushkarev, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1555-5725.

E-mail: Pushkarev@infarkta.net.

Vadim A. Kuznetsov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Scientific Supervisor, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1970-2606.

E-mail: Kuznets@infarkta.net.

Olga A. Guskova, Junior Research Scientist, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-8552-1646.

E-mail: Guskovaoa@infarkta.net.

Lev M. Malishevsky, Laboratory Assistant, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1025-3728.

E-mail: Levmalishevskii@gmail.com

 **Georgiy S. Pushkarev**, e-mail: Pushkarev@infarkta.net.

Received October 15, 2020

Поступила 15.10.2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-111-118>

УДК 616.12-008.331.1-02-058-053.9

Социально-экономические факторы риска артериальной гипертензии у пожилых лиц

Д.П. Цыганкова, Н.В. Федорова, К.Е. Кривошапова, С.А. Максимов,
Е.В. Индукаева, Э.Б. Шаповалова, Г.В. Артамонова, О.Л. Барбараш

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
650002, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый б-р, 6

Аннотация

Цель: оценка частоты выявления артериальной гипертензии (АГ) у лиц старше 60 лет в зависимости от социально-экономических факторов риска.

Материал и методы. Обследованы 582 человека в возрасте от 60 до 70 лет. У всех участников исследования уточнялся уровень образования, доходов, профессиональная принадлежность, состав семьи. Статистическая обработка данных проведена с применением прикладных программ STATISTICA 6.0. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался $<0,05$.

Результаты и обсуждение. Среди сельских жителей АГ встречалась у 87,2%, среди городских жителей – у 84,6% ($p = 0,429$). Данное состояние диагностировалось у 82,7% мужчин и 86,1% женщин ($p = 0,339$). При использовании регрессионного анализа было выявлено, что руководящая должность ассоциировалась с увеличением среднего уровня систолического артериального давления (САД) на 3,1 мм рт. ст. ($p = 0,013$), проживание в официальном или гражданском браке – с увеличением среднего уровня САД на 2,4 мм рт. ст. ($p = 0,034$), диастолического артериального давления (ДАД) – на 2,2 мм рт. ст. ($p = 0,002$). Распространенность АГ у вдов составляла 90,5%, а у тех женщин, которые никогда не были в браке, – 73,7% ($p = 0,031$). Среди мужчин статистически значимых различий между лицами с различным семейным статусом выявлено не было, вместе с тем максимальная распространенность АГ наблюдалась среди разведенных лиц, минимальная – среди вдовцов.

Заключение. Между городскими и сельскими жителями пожилого возраста не было различий по распространенности АГ. Среди женщин максимальная распространенность АГ отмечалась у вдов, минимальная – у тех, кто никогда не был в браке. Среди мужчин максимальная распространенность АГ наблюдалась среди разведенных лиц, минимальная – среди вдовцов, однако разница была статистически незначимой.

Ключевые слова:	артериальная гипертензия, пожилые, социально-экономические факторы риска.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФ № 18-75-00062 «Влияние социальной среды на развитие ишемической болезни сердца и ее факторов риска в проспективном исследовании».
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (протокол № 7 от 24.04.2019 г.).
Для цитирования:	Цыганкова Д.П., Федорова Н.В., Кривошапова К.Е., Максимов С.А., Индукаева Е.В., Шаповалова Э.Б., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л. Социально-экономические факторы риска артериальной гипертензии у пожилых лиц. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(4):111–118. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-111-118 .

Socio-economic risk factors of hypertension in the elderly

Daria P. Tsygankova, Natalia V. Fedorova, Kristina E. Krivoshapova,
Sergei A. Maksimov, Elena V. Indukaeva, Evelina B. Shapovalova,
Galina V. Artamonova, Olga L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

Abstract

Purpose. To assess the frequency of detection of essential hypertension in persons aged over 60 years depending on the socio-economic risk factors.

Material and Methods. A total of 582 people aged 60 to 70 years were studied. All participants were surveyed to determine the level of education, income, professional affiliation, and family composition. Statistical data processing was carried out using Statistica 6.0 software. The significance level for statistical hypothesis testing in the study was <0.05 .

Results and Discussion. Hypertension occurred in 87.2% of rural residents and in 84.6% of urban residents ($p = 0.429$). This condition was diagnosed in 82.7% of men and 86.1% of women ($p = 0.339$). Regression analysis showed that holding a managerial position was associated with an increase in mean systolic blood pressure (SBP) by 3.1 mmHg ($p = 0.013$). Formal marriage or common-law marriage was associated with an increase in mean SBP by 2.4 mmHg ($p = 0.034$) and diastolic blood pressure (DBP) by 2.2 mmHg ($p = 0.002$). Living in rural areas was associated with decreased mean DBP by 1.66 mmHg ($p = 0.015$). The prevalence rates of hypertension were 90.5% in widows and 73.7% in women who had never been married ($p = 0.031$). No statistically significant differences were found between men with different marital status; however, the maximum prevalence of hypertension was observed among divorced men; the minimum prevalence was observed among widowers.

Conclusions. There was no difference in the frequency of detection of hypertension between urban and rural older adults. The highest prevalence of hypertension among women was observed in widows; the lowest prevalence was found in women who had never been married. Among men, the highest prevalence of hypertension was observed in divorced persons; the minimum prevalence was detected in widowers, but the difference was not statistically significant.

Keywords:	hypertension, elderly, socio-economic risk factors.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was financially supported by the Russian Science Foundation grant No. 18-75-00062 “The influence of the social environment on the development of coronary heart disease and its risk factors in a prospective study”.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (protocol No. 7 from 29.04.2019).
For citation:	Tsygankova D.P., Fedorova N.V., Krivoshapova K.E., Maksimov S.A., Indukaeva E.V., Shapovalova E.B., Artamonova G.V., Barbarash O.L. Socio-economic risk factors of hypertension in the elderly. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(4):111–118. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-111-118 .

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Распространенность АГ у пожилых людей чрезвычайно высока. Из-за глобального старения населения предполагается, что данная проблема будет являться основной причиной смертности населения [2]. Исследование The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010 Study (исследование GBD 2010)

показало, что глобальное бремя болезней, вызванное хроническими, неинфекционными заболеваниями и их факторами риска, значительно возросло с 1990 г., главным образом, из-за растущего и стареющего в мировом масштабе населения [3]. Кроме того, пожилой возраст – период жизни, когда социально-экономическое неравенство может выступать в качестве важного фактора, потенцирующего ССЗ. В течение этого периода жизни люди уходят на пенсию, и он отражает значительные изменения в финансовом и профессиональном положении [4].

Многие исследования подтвердили, что более низкий социально-экономический статус (низкий уровень образования и доходов, плохие условия жизни) связан с ухудшением здоровья. Хотя эта ассоциация встречается почти во всех странах, масштабы неравенства могут быть более выраженными в одних странах и практически нивелироваться в других [5]. Скорее всего, это связано с неравенством в условиях жизни в более широком смысле, которое порождается политическими, экономическими, социальными и культурными факторами [6].

Данные крупных эпидемиологических исследований продемонстрировали значительные различия в распространенности, осведомленности, лечении и контроле АГ по странам с различными доходами между городскими и сельскими районами, а также в зависимости от уровня образования [7]. Однако исследования, оценивающие частоту выявления АГ в пожилом возрасте в зависимости от социально-экономических факторов риска ее возникновения, единичны [8].

Цель настоящей работы: оценка частоты выявления АГ у лиц 60–70 лет в зависимости от их социально-экономических факторов риска.

Материал и методы

К исследованию были приглашены все члены домохозяйств в возрасте от 60 до 70 лет, постоянно проживающие на выбранной территории (г. Кемерово и Кемеровский район) и согласившиеся принять участие, всего 582 человека (табл. 1). Домохозяйства отбирались случайным образом из адресов, прикрепленных к территориальным поликлиникам. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом участвующего клинического центра. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Респондентам присваивался индивидуальный номер для обезличивания персональных данных.

Таблица 1. Структура обследованной выборки (*n*) в зависимости от места проживания и пола

Table 1. Structure of the surveyed sample (*n*), depending on place of residence and gender

Место жительства Location	Мужчины Men		Женщины Women		Всего Total	
	Число, чел. Number, <i>n</i>	Доля, % Percentage, %	Число, чел. Number, <i>n</i>	Доля, % Percentage, %	Число, чел. Number, <i>n</i>	Доля, % Percentage, %
Город Town	94	67,1	323	73,1	417	71,6
Село Village	46	32,8	119	26,9	165	28,3
Всего Total	140	100	442	100	582	100

В структуре обследуемых доля лиц, проживающих в городе и сельской местности, составила 71,6 и 28,3% соответственно. В половой структуре преобладали женщины как в сельских территориях (72,1%), так и в городе (77,4%), см. табл. 1. Средний возраст мужчин составлял $64,5 \pm 2,87$, женщин – $64,4 \pm 3,04$ лет ($p = 0,840$). Средний

возраст городских жителей был равен $64,6 \pm 3,02$, сельских – $64,1 \pm 2,93$ лет ($p = 0,077$).

В период 2015–2017 гг. все участники исследования подвергались анкетированию с целью выяснения уровня образования, доходов, профессиональной принадлежности, состава семьи. В структуре анализа учитывали уровень образования: школьное (начальное образование, среднее образование), средне-специальное (профессиональное училище, техникум, колледж), высшее (высшее учебное заведение). Так как для лиц 60–70 лет характерны смена или прекращение профессиональной деятельности в связи с выходом на пенсию, профессиональная принадлежность оценивалась по занимаемой должности большую часть трудовой жизни: (1) дипломированные специалисты, руководители, (2) военные служащие, вооруженные силы, (3) работники сельского хозяйства, домохозяйки, (4) обслуживающий персонал, работники торговли, младшие специалисты, низкоквалифицированные работники. По семейному положению выделяли одиноких (в разводе, вдовец/вдова, никогда не были в браке, раздельное проживание), семейных (замужем/женат или проживающие в гражданском браке). Ежемесячный уровень доходов домохозяйства оценивался в рублях, а затем рассчитывался средний показатель на одного члена семьи. В процессе проведения опроса два человека отказались дать информацию об уровне доходов семьи, поэтому окончательный размер выборки составил 580 человек.

Артериальное давление (АД) измерялось согласно Рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов [9] дважды, с последующим определением среднего значения. Оба показателя определялись на правой руке с помощью автоматического цифрового прибора для измерения давления (Omron, Япония). Перед проведением измерений участник исследования пребывал в состоянии покоя в течение ≥ 5 мин, не курил, не пил и не принимал пищу, а также не занимался физической активностью в течение 30 мин, в том числе не поднимался по лестнице за последние 15–30 мин. При проведении измерений участник исследования находился в состоянии покоя в положении сидя, а правая рука располагалась на опоре, на уровне сердца. В группу с АГ включались лица с ранее диагностированной АГ, уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. (согласно Рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии) либо лица, получающие антигипертензивную терапию.

Статистическая обработка данных проведена с применением прикладных программ STATISTICA 6.0. Количественные признаки (возраст) представлены в виде среднего и стандартного отклонения и как медиана (*Me*) и межквартильный размах (25%; 75%) в силу того, что большинство изучаемых показателей имели распределение, отличное от нормального; качественные – с помощью частот (процентов). Сравнение в группах проводилось с помощью непараметрического метода Манна – Уитни (сравнение двух независимых групп) и при помощи критерия хи-квадрат Пирсона (для малых групп использовалась поправка Йетса). Оценка влияния нескольких предикторов (пол, условия проживания, уровень образования и доходов, профессия, семейное положение) на уровень АД проводилась с помощью линейного регрессионного анализа с пошаговым включением переменных. Для устранения влияния возрастного фактора в уравнение

регрессии вводилась переменная «возраст». Кодировка переменных в регрессионном анализе: «пол»: 0 – женщины, 1 – мужчины; проживание в городе – 1, в селе – 0; наличие высшего образования – 1, отсутствие – 0; высокий уровень доходов – 1, низкий и средний уровень доходов – 0; принадлежность к руководящей должности, дипломированным специалистам, военным – 1, принадлежность к работникам сельского хозяйства, низкоквалифицированным работникам – 0; проживание в одиночестве – 0, с партнером – 1. Связь АГ с социально-экономическими факторами определялась с помощью логистического регрессионного анализа. При этом социально-экономические факторы оценивались как независимые переменные и кодировались как 1, отсутствие фактора – 0. Для устранения влияния модифицирующих факторов в анализ вводились в качестве независимых переменных «возраст» и «пол». Возраст – количественная переменная, пол – качественная (0–1). Кодировка переменных была описана выше. Наличие и уровень ассоциации устанавливались по значению отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Для статистической обработки данных сформированы группы по уровню доходов, исходя из параметров вариационного ряда: лица с уровнем дохода, попавшие в диапазон до 25 перцентила, характеризовались как респонденты с низким уровнем дохода (до 10 тыс. руб. в месяц на домохозяйство), от 25 до 75 перцентила – лица со средним уровнем доходов (11–20 тыс. руб. в месяц), выше 75 перцентила – с высоким уровнем доходов (более 20 тыс. руб. в месяц). Уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании считался критическим при $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 2 представлены показатели уровней систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) у городских и сельских жителей, а также у мужчин и женщин.

Таблица 2. Средний уровень систолического и диастолического артериального давления в исследуемой выборке, мм рт. ст., *Me* [25%; 75%]
Table 2. Mean levels of systolic and diastolic blood pressure in the study sample, mmHg, *Me* [25%; 75%]

Характеристика выборки Sample characteristics	САД SBP	ДАД DBP
Город Town	142 [128; 157]	89 [81; 98]
Село Village	144 [128; 158]	92 [82; 99]
<i>p</i>	0,414	0,071
Мужчины Men	144,5 [128; 159]	90 [82,5; 101,1]
Женщины Women	142 [128; 157]	90 [81; 98]
<i>p</i>	0,119	0,085

Среди сельских жителей АГ встречалась у 87,2%, среди городских жителей – у 84,6% ($p = 0,429$). Среди мужчин данное состояние диагностировалось у 82,7%, среди женщин – у 86,1% ($p = 0,339$). Среди мужчин и женщин, проживающих в разных условиях, статистически значимой разницы в частоте выявления АГ установлено не было ($p = 0,672$ и $p = 0,463$ соответственно). Гипотензивную терапию получали 65,6% обследуемой группы.

Не зарегистрировано различий в распространенности АГ у мужчин и женщин в зависимости от уровня образования (рис. 1). Наибольшая распространенность АГ среди мужчин наблюдалась у лиц со школьным и высшим образованием (92,1 и 81,6% соответственно), минимальная – со средне-специальным образованием (78,1%), $p = 0,188$.

Среди женщин максимальная распространенность АГ отмечалась у лиц со школьным и средне-специальным образованием (89,8 и 87,4% соответственно), минимальная – у лиц с высшим образованием (81,0%), $p = 0,136$.

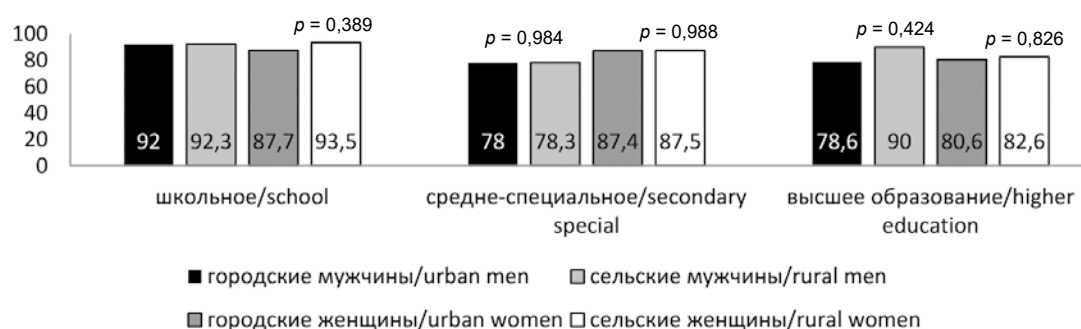


Рис. 1. Распространенность артериальной гипертензии у лиц (%), проживающих в условиях города и села, в зависимости от образования
Fig. 1. Prevalence of hypertension (%) in individuals living in urban and rural areas, depending on education

Отсутствовали статистически значимые различия и в распространенности АГ в зависимости от уровня доходов (рис. 2). Максимальная встречаемость АГ наблюдалась у мужчин с высоким уровнем доходов (88,6%), минимальная – с низким уровнем доходов (78,4%; $p = 0,512$). Среди женщин максимальная заболеваемость приходилась на группу лиц с низким уровнем доходов, а минимальная – со средним уровнем доходов (89,2 и 84,6% соответственно, $p = 0,516$).

Максимальная распространенность АГ в зависимости от занимаемой должности среди мужчин наблюдалась у дипломированных специалистов, руководителей – 91,7%, минимальная – у военных (62,5%; $p = 0,066$). Среди женщин максимальная распространенность АГ наблюдалась в группе ремесленников, работников сельского хозяйства (89,3%) и низкоквалифицированных рабочих, обслуживающего персонала (88,6%), минимальная – в группе дипломированных специалистов, руководителей (80,7%; $p = 0,160$).

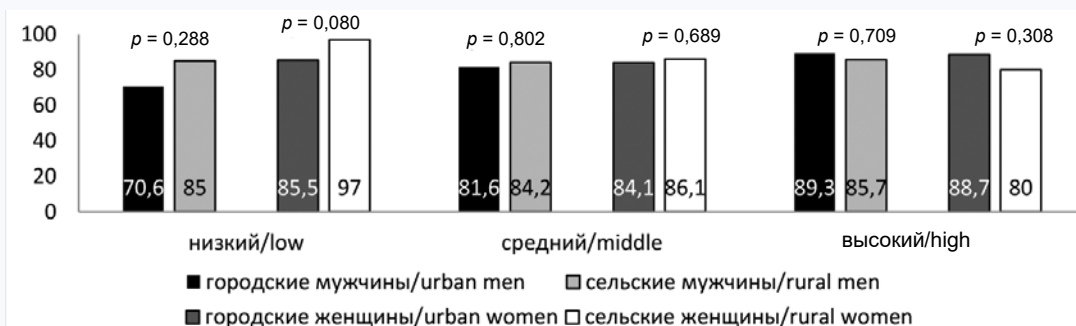


Рис. 2. Распространенность артериальной гипертензии (%) у лиц, проживающих в условиях города и села, в зависимости от уровня доходов
 Fig. 2. Prevalence of hypertension (%) among people living in urban and rural areas, depending on the level of income

На рисунке 3 представлены данные о распространенности АГ в зависимости от занимаемой должности и места проживания у мужчин и женщин.

При анализе заболеваемости АГ в зависимости от семейного положения выяснилось, что среди мужчин максимальная распространенность АГ наблюдалась среди разведенных лиц (88,9%), минимальная – среди вдовцов

(50,0%; $p = 0,142$). Лиц, которые никогда не были в браке или отдельно проживают с супругой, в данной выборке не было. Среди женщин распространенность АГ у вдов составляла 90,5%, а у тех, кто никогда не был в браке – 73,7% ($p = 0,031$). Учитывая малое количество лиц, отдельно проживающих с супругом (один человек), эту группу исключили из анализа (рис. 4).

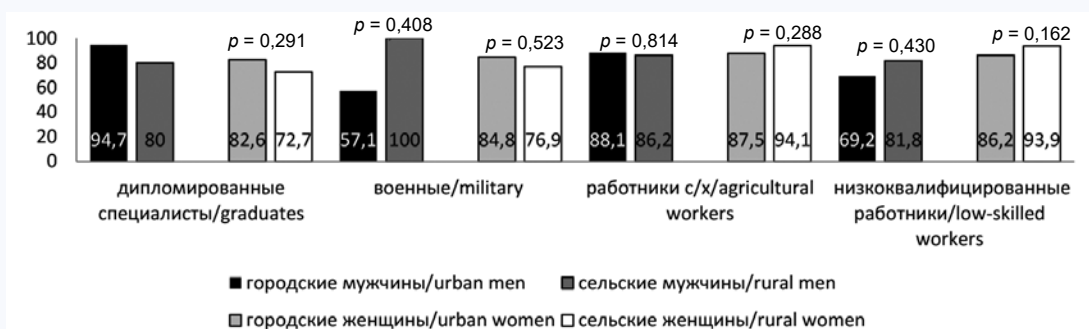


Рис. 3. Распространенность артериальной гипертензии (%) у лиц, проживающих в условиях города и села, в зависимости от занимаемой должности
 Fig. 3. Prevalence of hypertension (%) among people living in urban and rural areas, depending on the position held

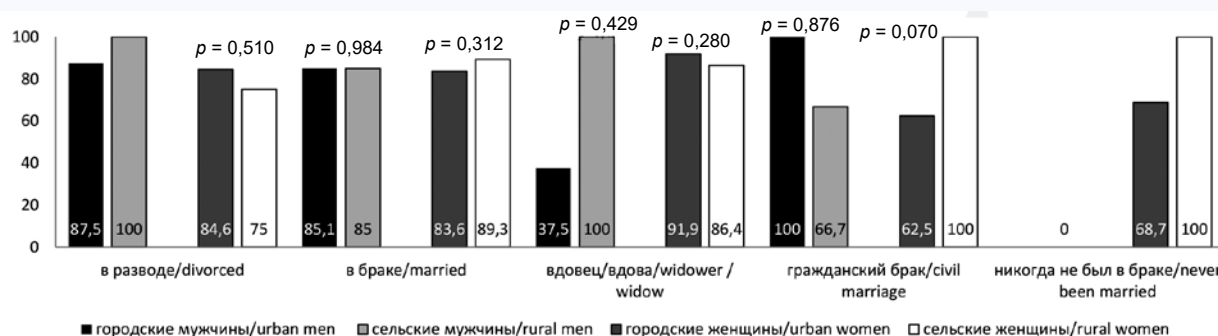


Рис. 4. Распространенность артериальной гипертензии (%) у лиц, проживающих в условиях города и села, в зависимости от семейного положения
 Fig. 4. Prevalence of hypertension (%) among people living in urban and rural areas, depending on marital status

При использовании линейного регрессионного анализа было выявлено, что увеличение возраста на один год ассоциировалось с увеличением среднего уровня САД и ДАД ($b = 0,87$ и $b = 0,27$ соответственно; $p < 0,001$ – для обоих случаев), принадлежность к мужскому полу – с увеличением САД на 5,8 мм рт. ст. ($p < 0,001$), ДАД – на 2,68 мм рт. ст. ($p < 0,001$), руководящая должность – с увеличением САД на 3,1 мм рт. ст. ($p = 0,013$), проживание в официальном или гражданском браке – с увеличением среднего уровня САД на 2,4 мм рт. ст. ($p = 0,034$), ДАД – на 2,2 мм рт. ст. ($p = 0,002$).

Проживание в сельской местности ассоциировалось со снижением среднего уровня ДАД на 1,66 мм рт. ст. ($p = 0,015$). Связь АГ с социально-экономическими факторами (место проживания, уровень образования, дохода, занимаемая должность, семейное положение) оценивалась с помощью логистического регрессионного анализа.

Из всех изучаемых предикторов только возраст продемонстрировал статистически значимое влияние: увеличение возраста ассоциировалось с увеличением риска выявления АГ (ОШ 1,13; 95% ДИ: 1,04–1,23; $p = 0,003$).

Обсуждение

Социально-экономические факторы представляют собой сложную систему воздействия на организм. Отдельные факторы могут оказывать влияние на уровень АД как непосредственно, так и взаимно дополняя друг друга. Оценка социально-экономического статуса обычно сопровождается значительными трудностями. Так, ни один из критериев не является идеальным маркером уровня жизни населения, поскольку даже внутри одного государства имеются значительные различия в уровне образования, доходов, профессиональной принадлежности [10].

В рамках настоящего исследования были представлены незначительные отличия по частоте выявления АГ среди пожилых лиц с различными социально-экономическими характеристиками. Однако выявлена связь между социально-экономическими факторами и средним уровнем АД для следующих характеристик: руководящая должность, проживание в официальном или гражданском браке, а увеличение возраста и принадлежность к мужскому полу ассоциировались с увеличением САД, в то время как проживание в сельской местности – со снижением среднего уровня ДАД. Данное исследование включало сельские поселения, которые находятся в радиусе 20 км от г. Кемерово, что также может объяснять минимальные различия.

Однако крупное международное исследование PURE подтвердило, что проживание в различных условиях (город / село) является важным фактором при изучении распространенности АГ и приверженности к лечению [11]. Обсуждая представленные результаты, следует отметить, что в большинстве стран наличие высшего образования подразумевает высокую должность и, соответственно, высокий уровень доходов. Эти факты справедливы прежде всего для работающего населения. В настоящем исследовании уровень доходов пожилых мужчин и женщин не зависел от уровня их образования и места жительства. Он оказался низким как среди городских, так и сельских жителей. Кроме того, в проведенном исследовании доля лиц с высшим образованием была невысокой (среди городского населения – 30,3%, среди сельского населения – 20,1%). Почти треть населения имели низкий уровень доходов (32,3% сельских и 20,7% городских жителей). Возможно, именно из-за низкого социально-экономического статуса различия в распространенности АГ среди изучаемых групп были минимальны. Отсутствие статистически значимых различий в частоте выявления АГ в зависимости от социально-экономических характеристик популяции можно объяснить и тем, что уровень доходов пожилых лиц в большинстве случаев ниже, чем трудоспособного населения, поэтому наличие взаимного влияния факторов «образование – должность – доход» у пожилых людей может проявляться не в полной мере.

Тенденция к увеличению частоты АГ у более бедных и менее образованных слоев населения объясняется преимущественно состоятельными гражданами в доступности медицинской помощи, возможности приобретения более дорогих и качественных медицинских препаратов, продуктов питания, возможности адекватных физических нагрузок, а также в осознании важности профилактических мероприятий и ведении здорового образа жизни. Все эти аспекты способствуют уменьшению риска возникновения АГ. Такие крупные международные исследования, как GBD 2010, PURE, The Health and Retirement Study (HRS),

доказали наличие связи между социально-экономическим статусом и уровнем здоровья [8, 11, 12].

В менее масштабных работах было продемонстрировано неоднозначное влияние социальных условий на уровень АД. Так, исследование, проведенное в Бразилии, показало, что 25,1–45,8% пациентов с АГ имели неполное базовое образование. В структуре данной выборки преобладали субъекты с низким уровнем образования; однако различий в распространенности АГ установлено не было. Данный факт авторы объяснили небольшим числом лиц с более высоким уровнем образования [13]. Другое исследование, проведенное в Албании, Армении, Азербайджане и Украине, выявило более низкие уровни АД у состоятельных, урбанизированных респондентов во всех странах-участниках за исключением Украины [14]. Однако большинство исследований было проведено с участием респондентов более молодого трудоспособного возраста, соответственно, уровни доходов и степень влияния последнего на АГ могут значительно отличаться.

Брак – сильная система социальной поддержки, где супруги являются ее основным источником, особенно в пожилом возрасте. Брак связан с более низкой частотой выявления факторов риска ССЗ и высоким уровнем здоровья в целом. При этом у несостоящих в браке отмечается низкая приверженность к лечению, повышенный риск внезапной сердечной смерти [11, 15], а разведенные и овдовевшие респонденты имеют более высокий риск ССЗ и смерти от кардиоваскулярной патологии, чем лица, состоящие в браке (ОШ 1,73; 95% ДИ: 1,152,60), особенно в пожилом возрасте [15]. Кроме того, было установлено, что развод, раздельное проживание или вдовство отрицательно связаны со здоровьем [16]. В проведенном исследовании максимальная распространенность АГ наблюдалась у вдов (90,5%), минимальная – у тех женщин, которые никогда не были в браке (73,7%; $p = 0,031$). Таким образом, у женщин различные причины одиночества могут отличаться по ассоциации с АГ. Среди мужчин статистически значимых различий между лицами с различным семейным статусом выявлено не было, вместе с тем максимальная распространенность АГ наблюдалась среди разведенных лиц, минимальная – среди вдовцов. Представленные данные не позволяют однозначно говорить о кардиопротективном эффекте брака. По-видимому, связь брака может быть опосредована иными социально-экономическими факторами.

Пожилым возрастом в большинстве случаев характеризуется резкой сменой социально-экономического статуса, что может способствовать значительному ухудшению состояния сердечно-сосудистой системы и всего организма в целом.

Выводы

1. Между городскими и сельскими жителями пожилого возраста не было различий по распространенности АГ, что может объясняться минимальными отличиями в их социально-экономическом положении.
2. Отмечена тенденция к более высокой распространенности АГ среди вдов в сравнении с женщинами, которые никогда не были в браке.
3. Проживание в сельской местности ассоциировалось со снижением среднего уровня ДАД.
4. Увеличение возраста ассоциировалось с увеличением риска выявления АГ (ОШ 1,13; 95% ДИ: 1,04–1,23; $p = 0,003$).

Литература / References

1. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560–2572. DOI: 10.1001/jama.289.19.2560.
2. Ferrer Soler C., Ehret G., Pechère-Bertschi A. Screening and management of hypertension in elderly. *Rev. Med. Suisse*. 2015;11(485):1638,1640–1644.
3. Moran A.E., Tzong K.Y., Forouzanfar M.H., Rothy G.A., Mensah G.A., Ezzati M. et al. Variations in Ischemic Heart Disease Burden by Age, Country, and Income: The Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors 2010 Study. *Global Heart*. 2014;9(1):91–99. DOI: 10.1016/j.ghheart.2013.12.007.
4. Mosquera P.A., San Sebastian M., Waenerlund A.K., Ivarsson A., Weinehall L., Gustafsson P.E. Income-related inequalities in cardiovascular disease from mid-life to old age in a Northern Swedish cohort: A decomposition analysis. *Soc. Sci. Med.* 2016;149:135–144. DOI: 10.1016/j.socscimed.2015.12.017.
5. Hosseinpoor A.R., Parker L.A., Tursan d'Espaignet E., Chatterji S. Socioeconomic inequality in smoking in low-income and middle-income countries: results from the World Health Survey. *PLoS One*. 2012;7(8):e42843. DOI: 10.1371/journal.pone.0042843.
6. Sommer I., Griebler U., Mahlknecht P., Thaler K., Bouskill K., Gartlehner G. et al. Socioeconomic inequalities in non-communicable diseases and their risk factors: an overview of systematic reviews. *BMC Public Health*. 2015;15:914. DOI: 10.1186/s12889-015-2227-y.
7. Palafox B., McKee M., Balabanova D., AlHabib K.F., Avezum A.J., Bahonar A. et al. Wealth and cardiovascular health: a cross-sectional study of wealth-related inequalities in the awareness, treatment and control of hypertension in high-, middle- and low-income countries. *Int. J. Equity Health*. 2016;15(1):199. DOI: 10.1186/s12939-016-0478-6.
8. Quispe R., Benziger C.P., Bazo-Alvarez J.C., Howe L.D., Checkley W., Gilman R.H. et al.; CRONICAS Cohort Study Group. The Relationship between Socioeconomic Status and CV Risk Factors: The CRONICAS Cohort Study of Peruvian Adults. *Glob. Heart*. 2016;11(1):121–130.e2. DOI: 10.1016/j.ghheart.2015.12.005.
9. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6–31. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of experts. Clinical guidelines. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31 (In Russ.). DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
10. Djundeva M. Partnership trajectories and cardiovascular health in late life of older adults in England and Germany. *SSM Popul. Health*. 2018;6:26–35. DOI: 10.1016/j.ssmph.2018.08.001.
11. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., Islam S., Gupta R., Avezum A. et al.; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries. *JAMA*. 2013;310(9):959–968. DOI: 10.1001/jama.2013.184182.
12. Sonnega A., Faul J.D., Ofstedal M.B., Langa K.M., Phillips J.W., Weir D.R. Cohort Profile: the Health and Retirement Study (HRS). *Int. J. Epidemiol.* 2014;43(2):576–585. DOI: 10.1093/ije/dyu067.
13. Manfredini R., De Giorgi A., Tiseo R., Boari B., Cappadona R., Salmi R. et al. Marital Status, Cardiovascular Diseases, and Cardiovascular Risk Factors: A Review of the Evidence. *J. Womens Health (Larchmt)*. 2017;26(6):624–632. DOI: 10.1089/jwh.2016.6103.
14. Harhay M.O., Harhay J.S., Nair M.M. Education, household wealth and blood pressure in Albania, Armenia, Azerbaijan and Ukraine: Findings from the Demographic Health Surveys, 2005–2009. *Eur. J. Intern. Med.* 2013;24(2):117–126. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.11.004.
15. Liu H., Waite L. Bad marriage, broken heart? Age and gender differences in the link between marital quality and cardiovascular risks among older adults. *J. Health Soc. Behav.* 2014;55(4):403–423. DOI: 10.1177/0022146514556893.
16. Tanno K., Ohsawa M., Itai K., Kato K., Turin T.C., Onoda T. et al. Associations of marital status with mortality from all causes and mortality from cardiovascular disease in Japanese haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013;28(4):1013–1020. DOI: 10.1093/ndt/gfs547.

Информация о вкладе авторов

Цыганкова Д.П., Федорова Н.В. внесли существенный вклад в концепцию, дизайн, получение, анализ и интерпретацию данных; приняли участие в написании черновика рукописи, переработке статьи и выполнении интеллектуально значимой работы.

Кривошапова К.Е., Максимов С.А., Индукаева Е.В., Шаповалова Э.Б. участвовали в сборе данных и внесении их в электронную базу.

Артамонова Г.В., Барбараш О.Л. внесли существенный вклад в доработку исходного варианта статьи, утверждение окончательного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Цыганкова Дарья Павловна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0001-6136-0518.

E-mail: darjapavlovna2014@mail.ru.

Федорова Наталья Васильевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория патофизиологии мультифокального атеросклероза, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-3841-8539.

E-mail: cigadp@kemcardio.ru.

Кривошапова Кристина Евгеньевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория патофизиологии мультифокального атеросклероза, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0003-2384-5682.

E-mail: cigadp@kemcardio.ru.

Information on author contributions

Tsygankova D.P. and Fedorova N.V. made significant contributions to study concept, design, data acquisition, analysis, and data interpretation as well as writing a draft of the manuscript, revising the article, and providing intellectually essential work.

Krivoshapova K.E., Maksimov S.A., Indukaeva E.V., and Shapovalova E.B. contributed to data collection and data entry into the electronic database.

Artamonova G.V. and Barbarash O.L. made a significant contribution to the revision of the original draft of the article and approved the final version of the manuscript.

All authors have given their final consent to the submission of manuscript and agreed to be responsible for all aspects of work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Information about the authors

Daria P. Tsygankova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory for the Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0001-6136-0518.

E-mail: darjapavlovna2014@mail.ru.

Natalia V. Fedorova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Pathophysiology of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-3841-8539.

E-mail: cigadp@kemcardio.ru.

Kristina E. Krivoshapova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Pathophysiology of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0003-2384-5682.

E-mail: cigadp@kemcardio.ru.

Максимов Сергей Алексеевич, д-р мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник, лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0003-0545-2586.

E-mail: cigadp@kemcardio.ru.

Индукаева Елена Владимировна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-6911-6568.

E-mail: cigadp@kemcardio.ru.

Шаповалова Эвелина Борисовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-4497-0661.

E-mail: cigadp@kemcardio.ru.

Артамонова Галина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, заместитель директора Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний по науке. ORCID 0000-0003-2279-3307.

E-mail: cigadp@kemcardio.ru.

Барбараш Ольга Леонидовна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-4642-3610.

E-mail: cigadp@kemcardio.ru.

 **Цыганкова Дарья Павловна**, e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru.

Sergei A. Maksimov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Research Scientist, Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0003-0545-2586.

E-mail: cigadp@kemcardio.ru.

Elena V. Indukaeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-6911-6568.

E-mail: cigadp@kemcardio.ru.

Evelina B. Shapovalova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-4497-0661.

E-mail: cigadp@kemcardio.ru.

Galina V. Artamonova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Care Optimization in Cardiovascular Diseases; Deputy Director for Research, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0003-2279-3307.

E-mail: cigadp@kemcardio.ru.

Olga L. Barbarash, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-4642-3610.

E-mail: cigadp@kemcardio.ru.

 **Daria P. Tsygankova**, e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru.

Received August 07, 2020

Поступила 07.08.2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-119-127>
УДК 616.12-005.4-06:616.12-008.313.2-037: 004.032.26

Применение аппарата искусственных нейронных сетей в прогнозировании фибрилляции предсердий у мужчин с ишемической болезнью сердца

Е.И. Ярославская, С.М. Дьячков, Е.А. Горбатенко

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Аннотация

Цель исследования: с помощью математического аппарата искусственных нейронных сетей (ИНС) отобрать наиболее чувствительные параметры для создания модели ИНС с целью прогнозирования фибрилляции предсердий (ФП) у мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Материалом служили данные обследования пациентов регистра коронарной ангиографии с ангиографически доказанной ИБС: 180 мужчин с ФП – основная группа, 713 мужчин без ФП – группа сравнения, сопоставимая по возрасту с основной. Для оценки риска наличия ФП использовали математическую модель ИНС – многослойный персептрон с одним скрытым слоем. Исходное количество пациентов было разделено на 3 выборки: обучающую, тестовую и контрольную.

Результаты. Пациенты с ФП статистически значимо реже были трудоустроены в бюджетных организациях (55,0 против 63,7%; $p = 0,040$), чаще демонстрировали более высокие (III–IV) функциональные классы (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) по NYHA (49,2 против 21,1%; $p < 0,001$), индексы массы тела (30,2 [27,4; 33,2] против 29,0 [26,1; 32,3] кг/м²; $p = 0,002$), эхокардиографические индексы массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) (163,7 [144,5; 192,4] против 143,9 [126,1; 169,0] г/м²; $p < 0,001$), размеров ЛЖ (25,8 [24,1; 29,1] против 25,6 [23,9; 27,5] мм/м²; $p = 0,020$) и правого желудочка, левого предсердия (ЛП) (23,6 [21,7; 25,7] против 21,1 [19,7; 22,7] мм/м²; $p < 0,001$). Гемодинамически значимая митральная регургитация (МР) в группе с ФП встречалась чаще (48,2 против 14,1%; $p < 0,001$), индекс размера корня аорты (17,7 [16,4; 19,0] против 18,3 [17,8; 20,0] мм/м²; $p = 0,002$) и фракция выброса (ФВ) ЛЖ были ниже (49 [42; 56] против 56 [47; 60]%; $p < 0,001$), коронарный кальциноз (23,2 против 15,7%; $p = 0,024$) и проксимальное поражение правой коронарной артерии (ПКА) (28,3 против 22,7%; $p = 0,025$) выявляли чаще. Диагностическая точность совокупности признаков, включившей 10 параметров, на контрольной выборке составила 85%, чувствительность – 85%, специфичность – 86%.

Заключение. Развитие ФП у мужчин с ИБС можно прогнозировать с помощью модели ИНС, включающей наличие значимой МР, занятость во внебюджетной сфере, ФК ХСН по NYHA, коронарный кальциноз, проксимальное поражение ПКА, индексы массы тела, размеров левых отделов сердца и корня аорты, а также ФВ ЛЖ.

Ключевые слова:	искусственные нейронные сети, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено за счет средств федерального бюджета Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (протокол № 160 от 25.09.2020 г.).
Для цитирования:	Ярославская Е.И., Дьячков С.М., Горбатенко Е.А. Применение аппарата искусственных нейронных сетей в прогнозировании фибрилляции предсердий у мужчин с ишемической болезнью сердца. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.</i> 2020;35(4):119–127. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-119-127 .

Artificial neural networks in prediction of atrial fibrillation in men with coronary artery disease

Elena I. Yaroslavskaya, Sergey M. Dyachkov, Elena A. Gorbatenko

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

Abstract

Aim. The aim of the study was to select, based on mathematical apparatus of artificial neural networks (ANN), the most sensitive parameters for creating an ANN model aimed at prediction of atrial fibrillation (AF) in men with coronary artery disease (CAD).

Material and Methods. The study focused on data of men from the register of coronary angiography with angiographically proven coronary artery disease: the main group comprised 180 men with AF; the comparison group comprised 713 men of comparable age without AF. The ANN mathematical model, a multilayer perceptron with one hidden layer, was used to assess the risk of AF. The initial group of patients was divided into three samples: the training, test, and control samples.

Results. Patients with AF were significantly less likely to be employed in budget organizations (55.0% vs 63.7%, $p = 0.040$) and more often showed higher (III–IV) heart failure NYHA classes (49.2% vs 21.1%, $p < 0.001$), higher body mass index (BMI) (30.2 [27.4; 33.2] kg/m² vs 29.0 [26.1; 32.3] kg/m², $p = 0.002$), and higher echocardiographic indices of the left ventricular (LV) myocardial mass (163.7 [144.5; 192.4] g/m² vs 143.9 [126.1; 169.0] g/m², $p < 0.001$), left (25.8 [24.1; 29.1] mm/m² vs 25.6 [23.9; 27.5] mm/m², $p = 0.020$) and right ventricular dimensions, and the left atrial diameter (23.6 [21.7; 25.7] mm/m² vs 21.1 [19.7; 22.7] mm/m², $p < 0.001$). The group of AF patients had higher rate of hemodynamically significant mitral regurgitation (48.2% vs 14.1%, $p < 0.001$). In this group of patients, the index of aortic root dimensions (7.7 [16.4; 19.0] mm/m² vs 18.3 [17.8; 20.0] mm/m², $p = 0.002$) and LV ejection fraction (EF) were lower (49 [42; 56]% vs 56 [47; 60]%, $p < 0.001$); coronary calcification (23.2% vs 15.7%, $p = 0.024$) and proximal lesions of the right coronary artery (RCA) (28.3% vs 22.7%, $p = 0.025$) were detected more often. The final model, which included 10 parameters, had the diagnostic accuracy of 85%, sensitivity of 85%, and specificity of 86%.

Conclusion. Atrial fibrillation in men with coronary artery disease can be predicted by ANN model that takes into account the presence of significant mitral regurgitation, extra-budgetary employment, severity of heart failure, coronary calcification, proximal lesion of RCA, BMI, echocardiographic indexes of left heart, aortic root dimensions, and LV EF.

Keywords:	artificial neural network, atrial fibrillation, coronary artery disease.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was conducted at the cost of the federal budget of Tyumen Cardiology Research Center.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Tyumen Cardiology Research Center (protocol No. 160 from 25.09.2020).
For citation:	Yaroslavskaya E.I., Dyachkov S.M., Gorbatenko E.A. Artificial neural networks in prediction of atrial fibrillation in men with coronary artery disease. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(4):119–127. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-119-127 .

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из самых часто встречающихся нарушений ритма сердца, до 50 лет диагностируется в 0,14%, в 60–70 лет – в 4% и у лиц старше 80 лет – в 14% случаев [1]. Частота выявления ФП у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), по зарубежным данным, составляет 6,7% [2]. По данным нашего регистра коронарной ангиографии (КАГ), эта цифра ниже более чем вдвое – 2,9%, что объясняется относительно молодым возрастом наших пациентов с ИБС и ФП: 62 ± 8 против 70 ± 9 лет за рубежом [3]. Разработано достаточно большое количество способов прогнозирования ФП в различных популяциях, однако определение места коронарного стенозирования в развитии ФП затруднено из-за влияния сопутствующих факторов риска, с которы-

ми связаны и ФП, и коронарный атеросклероз: возраст, мужской пол, артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ожирение. Влияние этих факторов (конфаундеров) затрудняет изучение взаимосвязей коронарного атеросклероза и ФП. С использованием различных математических методов обработки данных было установлено, что в смешанной по полу группе больных ИБС ФП связана с поражениями правой коронарной артерии (ПКА) [3, 4]. Ранее мы показали, что у мужчин с постинфарктным кардиосклерозом поражение ПКА является независимым предиктором значимой митральной регургитации (МР) [5]. Это позволяет говорить о потенциальном вкладе поражения ПКА в развитие ФП в этой гендерной группе и посредством значимой МР, а также создает предпосылки для исследования взаимо-

связей ФП изолированно у мужчин и женщин с ИБС. Разработка модели прогнозирования ФП поможет предотвратить развитие данного нарушения ритма у пациентов с коронарным атеросклерозом.

Цель исследования: с помощью математического аппарата искусственных нейронных сетей (ИНС) отобрать наиболее чувствительные параметры для создания модели ИНС с целью прогнозирования ФП у мужчин с ИБС.

Материал и методы

Исследование является ретроспективным одномоментным срезом электронной базы данных – регистра КАГ, который ведется в Тюменском кардиологическом научном центре с 1991 г. [6]. Из 6978 пациентов регистра с гемодинамически значимым коронарным стенозированием (50% просвета и более) как минимум одной артерии были отобраны и разделены на группы мужчины в зависимости от наличия или отсутствия ФП. Основную группу составили 180 мужчин с ФП. Чтобы создать сопоставимую по основному конфаунд-фактору (возрасту) группу сравнения без ФП, был использован метод, основанный на выравнивании частотных распределений. Исключив с его помощью влияние возраста, мы создали группу сравнения – 713 мужчин с ИБС без ФП.

Всем пациентам регистра проводили клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Массу тела оценивали по критериям Всемирной организации здравоохранения. Курение, употребление алкоголя, занятость в бюджетных или внебюджетных организациях учитывали при опросе [7]. Всем обследованным была выполнена селективная КАГ по методу Judkins (1967). Учитывали количество, локализацию и степень поражения коронарных артерий; наряду с гемодинамически значимыми оценивали и гемодинамически незначимые поражения (до 50% просвета и неровности внутреннего контура). Диагностику клинических синдромов проводили по отечественным руководствам, действовавшим во время госпитализации, и рекомендациям, актуальным в настоящее время [8, 9]. Результаты эхокардиографии (ЭхоКГ) оценивали по стандартным критериям: систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) считали сниженной при фракции выброса (ФВ) ЛЖ менее 50%, ЛЖ считали дилатированным при индексе его конечно-диастолического размера более 31 мм/м² у мужчин и более 32 мм/м² у женщин, левое предсердие (ЛП) – независимо от пола при индексе его диастолического размера более 23 мм/м² [10–12].

Анализ включенных в исследование данных проводили с помощью языка программирования для статистической обработки данных R (v. 3.6.1) в пакете прикладных программ R Studio (v. 1.2.1335) программы STATISTICA (StatSoft, версии 10 с дополнительным пакетом Automated Neural Networks). Распределение на нормальность для количественных показателей оценивали с помощью теста Шапиро – Уилка. Для выявления статистически значимых различий количественных показателей в независимых группах при отсутствии нормального распределения использовали критерий Манна – Уитни с указанием медианного значения и интерквартильного интервала ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$). Для сравнения категориальных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для оценки риска наличия ФП использовали математическую модель ИНС [13], тип которой можно охарактери-

зовать как многослойный перцептрон с одним скрытым слоем. Исходное количество пациентов было разделено на 3 выборки: обучающую, тестовую и контрольную. При построении оптимальной модели ИНС отбор факторов в пакете Automated Neural Networks программы STATISTICA производили методом последовательного исключения: строили 1000 нейронных сетей, из них выбирали 100 лучших по общей точности классификации на всех трех выборках, затем из 100 лучших выбирали 10 нейронных сетей, которые на контрольной выборке показывали наивысшую чувствительность (в среднем отличались на $\pm 5\%$). Для отобранных 10 нейронных сетей проводили анализ чувствительности на основе суммы квадратов ошибок прогнозирования при принятии значения исследуемого показателя за среднее в общей выборке (Residual Sum of Square – RSS). Если по результатам оценки средних значения RSS были меньше единицы, исключали показатель с наименьшей оценкой. Если все показатели имели оценку больше единицы, выбирали модель с наилучшей точностью. В качестве функции активации скрытого слоя использовали функцию «гиперболический тангенс», в качестве функции активации выходного слоя – Softmax. Классификационные показатели выходного слоя – определяли наличие или отсутствие ФП: наличие ФП – $\|AF(1)\|$, отсутствие ФП – $\|AF(0)\|$. Если $\|AF(1)\|$ больше или равно $\|AF(0)\|$, по данным модели, можно говорить о наличии ФП; если $\|AF(1)\|$ меньше $\|AF(0)\|$, можно говорить об отсутствии ФП. Для определения диагностической точности модели применялся ROC-анализ.

Результаты

Нормального распределения признаков в обеих группах не было, коррекция выборки для достижения нормального распределения не проводилась. Группы были сопоставимы не только по возрасту, но и по частоте и степени АГ, частоте острого инфаркта миокарда и сахарного диабета (табл. 1). В группе мужчин с ФП был статистически значимо ниже процент работающих в бюджетных организациях, выше – индекс массы тела и средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) в минуту, достоверно чаще выявляли более тяжелые (III–IV) функциональные классы (ФК) ХСН по классификации NYHA. В группе с ФП прослеживались тенденции к более редким нестабильным формам стенокардии и анамнестическому инфаркту миокарда, курению, употреблению алкоголя, к более частым заболеваниям щитовидной железы.

При сравнении лабораторных показателей статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было (табл. 2).

При ЭхоКГ (табл. 3) размеры полостей сердца, толщина стенок и масса миокарда ЛЖ в абсолютных значениях были больше у больных с ФП. После индексирования к площади поверхности тела эти различия сохранились для всего перечисленного за исключением толщины стенок ЛЖ. Дилатацию ЛЖ и ЛП в группе пациентов с ФП регистрировали чаще.

У 37 из 180 мужчин (21%) с ФП наблюдали ее пароксизмальную форму, и у большинства из них (у 34 из 37 мужчин) на фоне синусового ритма выявляли диастолическую дисфункцию ЛЖ. У большинства мужчин без ФП (78%) также определяли нарушение диастолической функции ЛЖ. У мужчин с ФП чаще выявляли гемодинамически значимую МР. Средняя ФВ ЛЖ у них была ниже, снижение сократительной способности ЛЖ отмечалось чаще.

Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика мужчин с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия фибрилляции предсердий

Table 1. Comparative clinical characteristics of men with coronary artery disease depending on the presence of atrial fibrillation

Показатели Parameters	Мужчины с ФП (n = 180) Men with AF (n = 180)	Мужчины без ФП (n = 713) Men without AF (n = 713)	p	
Возраст, лет, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Age, years, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	61 [55; 67]	61 [55; 66]	0,412	
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Body mass index, kg/m ² , Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	30,2 [27,4; 33,2]	29,0 [26,1; 32,3]	0,002	
Работа в бюджетной организации, % Work in a budgetary organization, %	55,0	63,7	0,040	
Частота сердечных сокращений в минуту, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Heart rate, beats per minute, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	83 [70; 94]	70 [65; 78]	<0,001	
Курение, % Smoking, %	48,0	56,0	0,079	
Употребление алкоголя, % Alcohol consumption, %	16,9	23,7	0,097	
Сахарный диабет 2-го типа, % Diabetes mellitus type 2, %	15,6	12,7	0,669	
Заболевания щитовидной железы, %: Thyroid diseases, %:	11,8	7,7	0,062	
– эутиреоз, % euthyroidism, %	9,5	5,4		
– гипотиреоз, % hypothyroidism, %	1,7	1,3		
Стенокардия, % Angina pectoris, %	76,1	80,8	0,071	
Стенокардия, % Angina pectoris, %	Стабильная Stable	67,8		60,1
	Нестабильная Unstable	8,3		20,7
ФК стенокардии напряжения, % Angina functional classes, %	I–II	46,3	47,1	0,808
	II–IV	52,7	53,6	
Острый инфаркт миокарда, % Acute myocardial infarction, %	15,6	19,7	0,65	
Инфаркт миокарда в анамнезе, % History of myocardial infarction, %	44,7	52,0	0,094	
Артериальная гипертония, % Arterial hypertension, %	91,1	88,5	0,53	
Степень артериальной гипертонии, % Arterial hypertension degree, %	1–2	37,2	40,9	0,16
	3	62,8	59,1	
ФК ХСН по классификации NYHA, % NYHA class of HF, %	I–II	50,8	78,9	< 0,001
	III–IV	49,2	21,1	

Примечание: p – уровень значимости различий между группами пациентов при отсутствии нормального распределения величин, Me [Q₂₅; Q₇₅] – медианное значение и интерквартильный размах, интервал между 25- и 75-м перцентильями, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП – фибрилляция предсердий, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Note: p – level of significance of differences between groups of patients for not normally distributed values, Me [Q₂₅; Q₇₅] – median values and interquartile range and the interval between the 25th and 75th percentiles, IHD – ischemic heart disease, AF – atrial fibrillation, HF – heart failure, and NYHA – New York Heart Association.

Таблица 2. Сравнительная характеристика лабораторных показателей больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия фибрилляции предсердий

Table 2. Comparative characteristics of laboratory parameters in ischemic heart disease patients depending on the presence of atrial fibrillation

Показатели Parameters	Пациенты с ФП (n=180) Men with AF (n = 180)	Пациенты без ФП (n = 713) Men without AF (n = 713)	p
Дислипидемия, % Dyslipidemia, %	92,6	95,2	0,221
Общий холестерин, ммоль/л, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Total cholesterol, mmol/L, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	5,27 [4,51; 5,98]	5,15 [4,32; 6,02]	0,269
ХС ЛПВП, ммоль/л, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] HDL cholesterol, mmol/L, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	1,09 [0,96; 1,27]	1,08 [0,91; 1,28]	0,614
ХС ЛПНП, ммоль/л, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] LDL cholesterol, mmol/L, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	3,4 [2,78; 4,01]	3,2 [2,42; 3,97]	0,125

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатели Parameters	Пациенты с ФП (n=180) Men with AF (n = 180)	Пациенты без ФП (n = 713) Men without AF (n = 713)	p
Триглицериды, ммоль/л, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Triglycerides, mmol/L, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	1,49 [1,09; 2,01]	1,56 [1,14; 2,18]	0,205
Индекс атерогенности, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Atherogenic index, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	4,00 [3,27; 4,89]	4,01 [3,19; 5,05]	0,951
Глюкоза крови натощак, ммоль/л, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Fasting blood glucose, mmol/L, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	5,70 [4,89; 6,51]	5,59 [5,00; 6,40]	0,800
Фибриноген, г/л, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Fibrinogen, g/L, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	3,50 [2,99; 3,90]	3,32 [2,97; 3,80]	0,712

Примечание: ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

Note: HDL cholesterol – high density lipoprotein cholesterol, LDL cholesterol – low density lipoprotein cholesterol.

Таблица 3. Сравнительная характеристика эхокардиографических показателей больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия фибрилляции предсердий

Table 3. Comparative characteristics of echocardiographic parameters in patients with coronary artery disease depending on the presence of atrial fibrillation

Показатели Parameters			Пациенты с ФП (n = 180) Men with AF (n = 180)	Пациенты без ФП (n = 713) Men without AF (n = 713)	p
Диаметр корня аорты, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Aortic root diameter, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	мм	mm	36 [34; 39]	36 [34; 38]	0,319
	мм/м ²	mm/m ²	17,7 [16,4; 19,0]	18,3 [17,8; 20,0]	0,002
Размер левого предсердия, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Left atrial dimension, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	мм	mm	48 [45; 52]	41 [39; 44]	<0,001
	мм/м ²	mm/m ²	23,6 [21,7; 25,7]	21,1 [19,7; 22,7]	<0,001
Дилатация левого предсердия, % Left atrial dilation, %			59,1	23,1	<0,001
Размер правого желудочка, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Right ventricular dimension, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	мм	mm	27 [25; 30]	25 [24; 26]	<0,001
	мм/м ²	mm/m ²	13,1 [12,2; 14,9]	12,9 [12,0; 13,9]	<0,001
Конечно-диастолический диаметр левого желудочка, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Left ventricular end-diastolic diameter, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	мм	mm	53 [49; 59]	50 [47; 53]	<0,001
	мм/м ²	mm/m ²	25,8 [24,1; 29,1]	25,6 [23,9; 27,5]	0,020
Дилатация левого желудочка, % Left ventricular dilatation, %			14,9	6,1	<0,001
Толщина межжелудочковой перегородки, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Interventricular septum thickness, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	мм	mm	13 [12; 14]	12 [11; 14]	0,006
	мм/м ²	mm/m ²	6,4 [5,8; 7,0]	6,5 [5,8; 7,2]	0,586
Толщина задней стенки левого желудочка, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Left ventricular posterior wall thickness, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	мм	mm	12 [10; 12]	11 [10; 12]	<0,001
	мм/м ²	mm/m ²	5,6 [5,1; 6,1]	5,6 [5,1; 6,1]	0,722
Масса миокарда левого желудочка, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Left ventricular myocardial mass, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	г	g	344,8 [289,5; 406,1]	282,2 [241,9; 330,8]	<0,001
	г/м ²	g/m ²	163,7 [144,5; 192,4]	143,9 [126,1; 169,0]	<0,001
Признаки атеросклеротического поражения аорты, % Signs of atherosclerotic lesions of the aorta, %			92,0	90,2	0,551
Митральная регургитация 2-й степени и более, % Mitral regurgitation grade 2 or more, %			48,2	14,1	<0,001
Размер асинергии левого желудочка, %, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] Left ventricular wall abnormality size, %, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]			10 [0; 25]	15 [0; 25]	0,077
Индекс асинергии левого желудочка, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] LV wall abnormality index, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]			1,15 [1,0; 1,5]	1,2 [1,0; 1,5]	0,639
Постинфарктная аневризма левого желудочка, % Postinfarction LV aneurysm, %			7,6	12,4	0,102
Тромб левого желудочка, % LV thrombus, %			1,8	2,6	0,699
Фракция выброса левого желудочка, %, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] LV ejection fraction, %, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]			49 [42; 56]	56 [47; 60]	<0,001
Фракция выброса левого желудочка <50%, % LVEF < 50%, %			51,4	30,7	<0,001

Не было различий по частоте выявления признаков атеросклеротического поражения аорты, постинфарктной аневризмы и тромбов ЛЖ, индексу асинергии ЛЖ. Тенденция к большему размеру асинергии ЛЖ наблюдалась у мужчин без ФП.

При КАГ у мужчин с ФП чаще определяли поражения ПКА, причем проксимальных отделов, а также кальциноз коронарных артерий (табл. 4). В группе пациентов с ФП

были обнаружены тенденции к более редким поражениям передней нисходящей ветви левой коронарной артерии и правому типу коронарного кровообращения.

В качестве исходных данных в прогностическую модель включали только статистически значимо различавшиеся между группами признаки, исключая тесно связанные, например, индекс конечно-диастолического диаметра ЛЖ и дилатация ЛЖ.

Таблица 4. Сравнение частоты локализации, выраженности и распространенности коронарных поражений в зависимости от наличия фибрилляции предсердий, %

Table 4. Comparison of the frequency of localization, severity, and prevalence of coronary lesions depending on the presence of atrial fibrillation, %

Показатели Parameters		Пациенты с ФП (n = 178) Men with AF (n = 180)	Пациенты без ФП (n = 331) Men without AF (n = 713)	p
Ствол левой коронарной артерии* Left main coronary artery *		19,9	20,0	0,669
Передняя нисходящая ветвь левой коронарной артерии* Anterior descending coronary artery *		82,7	87,5	0,052
Огибающая ветвь левой коронарной артерии* The circumflex coronary artery *		61,1	63,4	0,834
Правая коронарная артерия* Right coronary artery *		88,9	80,8	0,008
Локализация поражения правой коронарной артерии* Localization of lesion of the right coronary artery *	проксимальная proximal	28,3	22,7	0,025
	среднего отдела и дистальная middle and distal	60,6	58,1	
	Нет поражения No lesion	11,1	19,2	
Ветвь тупого края* Blunt edge branch *		29,3	26,0	0,520
Диагональная ветвь* Diagonal branch *		15,6	18,5	0,538
Интермедиальная ветвь* Intermedial branch *		4,5	8,6	0,155
Гемодинамически значимые поражения (>50% просвета сосуда) Significant lesions (>50% of the lumen) Двухсосудистые Bilateral Множественные (3 сосуда и более) Multiple (3 vessels or more)	Однососудистые Single-vessel	32,4	30,2	0,361
		31,7	28,1	
		33,9	39,6	
Кальциноз коронарных артерий Coronary artery calcification		23,2	15,7	0,024
Тип коронарного кровообращения Coronary circulation type	Сбалансированный Balanced	6,9	7,2	0,107
	Левый Left	7,5	13,0	0,062
	Правый Right	85,5	79,7	0,105

Примечание: * – любые поражения коронарных артерий, включая неровности просвета и окклюзии.

Note: * – any damage to the coronary arteries, including irregularities in the lumen and occlusion.

В модель вошли: 7 количественных (индексы массы тела, размеров левых отделов сердца, правого желудочка, корня аорты и массы миокарда ЛЖ, ФВ ЛЖ) и 5 категориальных (занятость в бюджетной сфере, значимая МР, III–IV ФК ХСН по NYHA, кальциноз коронарных артерий и проксимальное поражение ПКА) – итого 12 признаков на входе, на выходе – признак наличия ФП. По результатам пошагового отбора были выбраны 10 факторов, оказывающих наибольшее влияние на риск наличия ФП: 5 количественных (индексы массы тела, размеров левых отделов сердца и корня аорты, ФВ ЛЖ) и тех же 5 категориальных признаков. Общая диагностическая

точность модели на контрольной выборке пациентов составила 85%, чувствительность – 85%, специфичность – 86%, что свидетельствует о высокой диагностической ценности модели. Площадь под ROC-кривой составила 0,895 (рис. 1).

Для выбранной ИНС был также проведен анализ чувствительности (восприимчивости) модели к изменениям каждого конкретного ее параметра по показателю RSS – чем он меньше, тем меньше изменение точности определения ФП при замене исследуемого параметра его средним значением, а значит, тем менее модель восприимчива к изменениям исследуемого параметра (табл. 5).

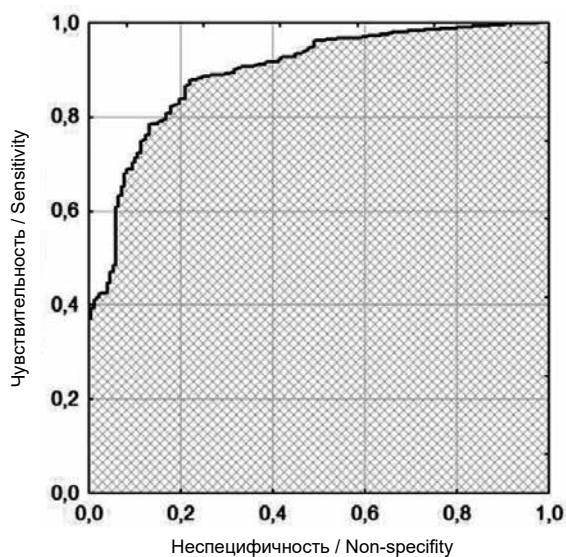


Рис. 1. Результаты ROC-анализа прогностической модели
Fig. 1. ROC-analysis of prognostic model

Таблица 5. Чувствительность искусственных нейронных сетей к изменению значения параметров модели

Table 5. Artificial neural network sensitivity to changes in model parameter values

Параметры Parameters	RSS
Гемодинамически значимая митральная регургитация Hemodynamically significant mitral regurgitation	4,930322
Занятость во внебюджетной сфере Extrabudgetary employment	4,281858
III–IV ФК ХСН по классификации NYHA NYHA CHF III–IV classes	4,171349
Кальциноз коронарных артерий Coronary artery calcification	3,45945
Индекс размера левого предсердия Left atrial dimension index	3,26239
Проксимальное поражение правой коронарной артерии Proximal right coronary artery disease	3,01575
Индекс размера корня аорты Aortic root dimension index	2,130741
Индекс массы тела Body mass index	1,515117
Фракция выброса левого желудочка Left ventricular ejection fraction	1,331619
Индекс конечно-диастолического диаметра левого желудочка Left ventricular end-diastolic diameter index	1,243085

Обсуждение

Ранее для определения роли коронарного стенозирования в развитии ФП с помощью метода псевдорандомизации мы создали сопоставимую по основным характеристикам (полу, возрасту, индексу массы тела, выраженности ХСН, частоте АГ и инфаркта миокарда в анамнезе) группу сравнения больных ИБС без ФП [4]. Это доказывало связь ФП с поражением ПКА, но не позволяло создать полноценную модель прогнозирования ФП. На

следующем этапе для формирования группы сравнения мы применили метод, основанный на выравнивании частотных распределений [3]. С его помощью мы нивелировали влияние основного по значимости конфаундера – возраста, группы были сопоставимы по частоте сахарного диабета, острого инфаркта миокарда, тяжести АГ, а также по частоте атеросклеротического поражения аорты и индексу асинергии ЛЖ.

Однако наблюдались значимые различия по индексу массы тела, тяжести ХСН, частоте нестабильных форм ИБС и анамнестического инфаркта миокарда, индексам размеров полостей сердца и массы миокарда ЛЖ, ФВ ЛЖ, частоте значимой МР, поражений ПКА и коронарному кальцинозу [5]. Аналогично вели себя эти параметры в группах мужчин настоящего исследования. Наличие ФП объясняет выявленные межгрупповые различия по ЧСС, размерам левых отделов сердца, правого желудочка, ФВ ЛЖ и т. д. Модель прогнозирования ФП у мужчин во многом пересекается с разработанной нами моделью для смешанной по полу группы [3]. В обеих моделях большое значение имели параметры, связь которых с ФП очевидна и не вызывает вопросов: гемодинамически значимая МР, более тяжелые проявления ХСН, а также показатели, характеризующие состояние левых отделов сердца и массу тела. Однако диагностическая точность оказалась выше у модели, прогнозирующей ФП у мужчин (84,9 против 69,7%).

Основной причиной клинических проявлений при ФП является рассогласование предсердно-желудочкового взаимодействия, что ведет к неравномерному наполнению ЛЖ и развитию МР. Гемодинамически значимая МР оказалась самым сильным параметром нашей модели, что говорит о ее важной роли в патогенезе ФП, реализуемой через усугубление структурного ремоделирования миокарда ЛП, прогрессирование фиброза и потенцирование существования аритмии.

Все пациенты, включенные в исследование, имели ангиографически доказанную ИБС. Однако изучая связи коронарного стенозирования и ФП, стоит учитывать не только гемодинамически значимые, но и незначимые изменения коронарных артерий, поскольку функциональная значимость поражения далеко не всегда соответствует степени коронарной обструкции [14]. Необструктивные изменения коронарных артерий часто сопровождаются ишемией миокарда [15] и могут влиять на развитие ФП [16], поэтому в анализ были включены как значимые, так и незначимые коронарные поражения.

В обе модели прогнозирования ФП вошло поражение ПКА, но в смешанной по полу группе ФП не показала связи с уровнем поражения этой артерии [3]. Обнаруженная у мужчин связь ФП именно с проксимальным поражением ПКА объясняется тем, что ее ветвь, кровоснабжающая синусовый узел, в большинстве случаев отходит именно от проксимального отдела ПКА [17], а ишемия в бассейне артерии, снабжающей синусовый узел, является одной из причин его дисфункции и ФП. Вероятно, вклад проксимального поражения ПКА в развитие ФП у мужчин усиливается посредством значимой МР, также связанной с поражением ПКА в этой гендерной группе [5].

По нашим результатам одним из предикторов ФП у мужчин с ИБС оказался коронарный кальциноз, выявленный при КАГ. Известно, что кальциноз коронарных артерий, обнаруженный при компьютерной томографии, характерен для больных ИБС с ФП, и включение его в шкалу

CHA2DS2-VAS_c может существенно реклассифицировать результат [18]. Важно, что исключение влияния возраста в нашем исследовании не только не привело к выравниванию групп по частоте коронарного кальциноза при КАГ, но и сохранило его высокую прогностическую значимость.

Тот факт, что группы мужчин не различались по индексу асинергии ЛЖ и количеству пораженных артерий, дает основания говорить о том, что ФП у больных ИБС не связана с выраженностью и распространенностью коронарного атеросклероза. Это позволяет объяснить часто наблюдаемое после реваскуляризации миокарда отсутствие уменьшения количества пароксизмов ФП или их прекращение. Тенденция к более редким в группе пациентов с ФП анамнестическим инфарктам миокарда и меньшему размеру асинергии ЛЖ согласуется с тенденцией к более редким поражениям передней нисходящей ветви левой коронарной артерии в этой группе.

Вторым по величине показателем RSS в модели оказался такой не учитывавшийся ранее параметр, как занятость во внебюджетной сфере (см. табл. 5). Вероятно, это связано с отсутствием диспансеризации в большинстве внебюджетных организаций, неудовлетворительными ус-

ловиями труда, более высокой его интенсивностью, более частыми стрессовыми ситуациями и пр. Возможно, этот дополнительный социальный фактор можно учитывать при прогнозировании риска развития ФП и у других групп лиц.

К ограничениям исследования относится отсутствие у ряда пациентов регистра КАГ сведений о давности ИБС и ФП, что не дает возможности оценить вклад стажа ИБС в формирование ФП, а также отсутствие данных о приеме антикоагулянтов и антиаритмической терапии.

Полученная модель может быть использована для поддержки принятия врачебных решений с целью оценки риска ФП в виде программного модуля на базе медицинской информационной системы 1С.

Заключение

Развитие ФП у мужчин с ИБС можно прогнозировать с помощью модели ИНС, включающей наличие значимой МР, занятость во внебюджетной сфере, ФК ХСН по НУНА, коронарный кальциноз, проксимальное поражение ПКА, индексы массы тела, размеров левых отделов сердца и корня аорты, а также ФВ ЛЖ.

Литература

- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016;37(38):2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Schnabel R.B., Yin X., Gona P., Larson M.G., Beiser A.S., McManus D.D. et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: A cohort study. *Lancet.* 2015;386(9989):154–162. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
- Ярославская Е.И., Кузнецов В.А., Бессонов И.С., Горбатенко Е.А., Марьинских Л.В. Связь фибрилляции предсердий с поражениями коронарного русла (по данным регистра коронарной ангиографии). *Российский кардиологический журнал.* 2019;(7):12–18. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-7-12-18.
- Ярославская Е.И., Кузнецов В.А., Горбатенко Е.А., Марьинских Л.В. Связь фибрилляции предсердий с поражением коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология.* 2019;59(9):5–12. DOI: 10.18087/cardio.2019.9.2641.
- Ярославская Е.И., Кузнецов В.А., Пушкарев Г.С., Криночкин Д.В., Зырянов И.П., Колунин Г.В. Митральная регургитация и локализация коронарных стенозов у больных с постинфарктным кардиосклерозом. *Кардиология.* 2013;53(2):55–60.
- Кузнецов В.А., Зырянов И.П., Колунин Г.В., Криночкин Д.В., Семухин М.В., Панин А.В. и др. Регистр проведенных операций коронарной ангиографии (база данных). Свидетельство № 2010620075 о государственной регистрации базы данных, зарегистрир. 01.02.2010 г.
- Huang S., Li J., Shearer G.C., Lichtenstein A.H., Zheng X., Wu Y. et al. Longitudinal study of alcohol consumption and HDL concentrations: a community-based study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017;105(4):905–912. DOI: 10.3945/ajcn.116.144832.
- Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграббекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018;58(5):8–158. DOI: 10.18087/cardio.2475.
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией

- предсердий, разработанные совместно с EACTS. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(7):7–86. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86.
- Karatasakis G., Athanassopoulos G.D. Cardiomyopathies. In book: The EAE textbook of echocardiography; L. Galiuto, L. Badano (ed.). Oxford: Oxford University Press; 2011:477.
- Lang R., Bierig M., Devereux R., Flachskampf F., Foster E., Pellikka P. et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur. J. Echocardiography.* 2006;7(2):79–108. DOI: 10.1016/j.euje.2005.12.014.
- Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C., Marino P.N., Oh J.K., Smiseth O.A. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Eur. J. Echocardiography.* 2009;10(2):165–193. DOI: 10.1093/ejehoccard/jep007.
- Хайкин С. Нейронные сети: полный курс; 2-е изд. М.: Вильямс; 2018:1104.
- Petretta M., Costanzo P., Acampa W., Imbracio M., Ferro A., Filardi P.P. et al. Noninvasive assessment of coronary anatomy and myocardial perfusion: going toward an integrated imaging approach. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* 2008;9(10):977–986. DOI: 10.2459/JCM.0b013e328306f311.
- Thelin J., Melander O. Dynamic high-sensitivity troponin elevations in atrial fibrillation patients might not be associated with significant coronary artery disease. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2017;17(1):169. DOI: 10.1186/s12872-017-0601-7.
- Nucifora G., Schuijff J.D., van Werkhoven J.M., Trines S.A., Kajander S., Tops L.F. et al. Relationship between obstructive coronary artery disease and abnormal stress testing in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2011;27(6):777–785. DOI: 10.1007/s10554-010-9725-x.
- Бокерия Л.А., Макаренко В.Н., Юрпольская Л.А., Александрова С.А., Шляппо М.А. Визуализация артерии синусного узла с помощью многосрезовой компьютерной ангиографии. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2014;(1):19–22. DOI: 10.20862/0042-4676-2014-0-1-19-22.
- Chen L.Q., Tsiamsiouris E., Singh H., Rapelje K., Weber J., Dey D. et al. Prevalence of coronary artery calcium in patients with atrial fibrillation with and without cardiovascular risk factors. *Am. J. Cardiol.* 2020;125(12):1765–1769. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.03.018.

References

- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016;37(38):2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Schnabel R.B., Yin X., Gona P., Larson M.G., Beiser A.S., McManus D.D. et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence,

- risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: A cohort study. *Lancet.* 2015;386(9989):154–162. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
- Yaroslavskaya E.I., Kuznetsov V.A., Bessonov I.S., Gorbatenko E.A., Marinskikh L.V. Association of atrial fibrillation with coronary bed lesions (according to the coronary angiography register). *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(7):12–18 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-7-12-18.

4. Yaroslavskaya E.I., Kuznetsov V.A., Gorbatenko E.A., Marinskikh L.V. Association of atrial fibrillation with coronary lesion in ischemic heart disease patients. *Kardiologiya*. 2019;59(9):5–12 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2019.9.2641.
5. Yaroslavskaya E.I., Kuznetsov V.A., Pushkarev G.S., Krinochkin D.V., Ziryakov I.P., Kolunin G.V. Mitral regurgitation and coronary stenosis in post-myocardial infarction patients. *Kardiologiya*. 2013;53(2):55–60 (In Russ.).
6. Kuznetsov V.A., Zyryanov I.P., Kolunin G.V., Krinochkin D.V., Semukhin M.V., Panin A.V. et al. Register book of performed coronary angiographies. Certificate No. 2010620075 on state registration of the database, registered on 01.02.2010 (In Russ.).
7. Huang S., Li J., Shearer G.C., Lichtenstein A.H., Zheng X., Wu Y. et al. Longitudinal study of alcohol consumption and HDL concentrations: a community-based study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017;105(4):905–912. DOI: 10.3945/ajcn.116.144832.
8. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(S6):8–158 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2475.
9. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(7):7–86 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86.
10. Karatasakis G., Athanassopoulos G.D. Cardiomyopathies. In book: The EAE textbook of echocardiography; L. Galiuto, L. Badano (ed.). Oxford: Oxford University Press; 2011:477.
11. Lang R., Bierig M., Devereux R., Flachskampf F., Foster E., Pellikka P. et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur. J. Echocardiography*. 2006;7(2):79–108. DOI: 10.1016/j.ejch.2005.12.014.
12. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C., Marino P.N., Oh J.K., Smiseth O.A. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Eur. J. Echocardiography*. 2009;10(2):165–193. DOI: 10.1093/ejehocardiography/epj007.
13. Haykin S. Neural networks: a comprehensive foundation; second edit. Moscow: Vil'yams; 2018:1104 (In Russ.).
14. Petretta M., Costanzo P., Acampa W., Imbriaco M., Ferro A., Filardi P.P. et al. Noninvasive assessment of coronary anatomy and myocardial perfusion: going toward an integrated imaging approach. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2008;9(10):977–986. DOI: 10.2459/JCM.0b013e328306f311.
15. Thelin J., Melander O. Dynamic high-sensitivity troponin elevations in atrial fibrillation patients might not be associated with significant coronary artery disease. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2017;17(1):169. DOI: 10.1186/s12872-017-0601-7.
16. Nucifora G., Schuijff J.D., van Werkhoven J.M., Trines S.A., Kajander S., Tops L.F. et al. Relationship between obstructive coronary artery disease and abnormal stress testing in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2011;27(6):777–785. DOI: 10.1007/s10554-010-9725-x.
17. Bokeria L.A., Makarenko V.N., Yurpol'skaya L.A., Alexandrova S.A., Shlyappo M.A. Visualization of sinus node arteries by multislice spiral computed tomography coronary angiography. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2014;(1):19–22 (In Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2014-0-1-19-22.
18. Chen L.Q., Tsiamtsiouris E., Singh H., Rapelje K., Weber J., Dey D. et al. Prevalence of coronary artery calcium in patients with atrial fibrillation with and without cardiovascular risk factors. *Am. J. Cardiol.* 2020;125(12):1765–1769. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.03.018.

Информация о вкладе авторов

Ярославская Е.И. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных регистра и интерпретация полученных результатов, сопоставление их с данными мировой медицинской литературы, утверждение окончательной версии для публикации.

Дьячков С.М. – математическая обработка данных: построение оптимальной модели ИНС, отбор факторов модели методом последовательного исключения, анализ чувствительности на основе суммы квадратов ошибок прогнозирования и пр.

Горбатенко Е.А. – статистическая обработка данных регистра: выделение групп по заданным критериям, описательная статистика и пр.

Сведения об авторах

Ярославская Елена Ильинична, д-р мед. наук, и.о. заведующего научным отделом инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1436-8853.

E-mail: yaroslavskayae@gmail.com.

Дьячков Сергей Михайлович, младший научный сотрудник, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3238-3259.

E-mail: dyachkov.sergey.mikhailovich@gmail.com.

Горбатенко Елена Александровна, лаборант-исследователь, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3675-1503.

E-mail: elena@infarkta.net.

 **Ярославская Елена Ильинична**, e-mail: yaroslavskayae@gmail.com.

Information on author contributions

Yaroslavskaya E.I. – development of study design, analysis of register data and obtained results, comparison of results with data of world medical literature, and final approval of the manuscript for publication.

Dyachkov S.M. – construction of optimal ANN model, selection of model factors by the method of successive elimination, sensitivity analysis based on the sum of prediction error squares, etc.

Gorbatenko E.A. – statistical processing of register data: selection of groups by specified criteria, descriptive statistics, etc.

Information about the authors

Elena I. Yaroslavskaya, Dr. Sci. (Med.), Action Director of Laboratory of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science. ORCID 0000-0003-1436-8853.

E-mail: yaroslavskayae@gmail.com.

Sergey M. Dyachkov, Junior Research Scientist, Laboratory of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science. ORCID 0000-0002-3238-3259.

E-mail: dyachkov.sergey.mikhailovich@gmail.com.

Elena A. Gorbatenko, Research Assistant, Laboratory of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science. ORCID 0000-0003-3675-1503.

E-mail: elena@infarkta.net.

 **Elena I. Yaroslavskaya**, e-mail: yaroslavskayae@gmail.com.

Received September 16, 2020

Поступила 16.09.2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-128-136>
УДК 616.12-005.4-06:616.12-008.313.2]-089.168.1-037:004.9

Оценка предиктивного потенциала дооперационных факторов риска фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования

К.И. Шахгельдян^{1,2}, В.Ю. Рублев¹, Б.И. Гельцер¹, Б.О. Щеглов¹,
В.Г. Широбоков³, М.К. Духтаева¹, К.В. Чернышева¹

¹ Дальневосточный федеральный университет, Школа биомедицины, 690920, Российская Федерация, Владивосток, пос. Аякс 10, корпус 25

² Владивостокский государственный университет экономики и сервиса, Институт информационных технологий, 690014, Российская Федерация, Владивосток, ул. Гоголя, 41

³ Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС», Институт информационных бизнес-систем, 119049, Российская Федерация, Москва, Ленинский пр-т, 4

Аннотация

Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПоФП) является одним из наиболее частых осложнений коронарного шунтирования (КШ) и встречается у 25–65% больных.

Цель исследования: оценка предиктивного потенциала дооперационных факторов риска ПоФП у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после КШ на основе методов машинного обучения (МО).

Материал и методы. Проведено наблюдательное ретроспективное исследование по данным 866 электронных историй болезни (ЭИБ) больных ИБС с медианой возраста (*Me*) 63 года и 95%-м доверительным интервалом (ДИ) [63; 64], которым выполнялось изолированное КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК). Было выделено 2 группы лиц, первую из которых составили 147 (18%) больных с впервые зарегистрированными пароксизмами ФП, вторую – 648 (81,3%) пациентов без нарушения сердечного ритма. Дооперационный клинико-функциональный статус оценивали с помощью 100 факторов. Для обработки и анализа данных использовали методы статистического анализа (тесты хи-квадрат, Фишера, Манна – Уитни, однофакторной логистической регрессии (ЛР)) и МО (многофакторной ЛР и стохастического градиентного бустинга (СГБ)). Точность моделей оценивали по трем метрикам качества: площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность и специфичность. Процедура кросс-валидации выполнялась не менее 1000 раз по случайно выбранным данным.

Результаты. Обработка и анализ показателей дооперационного статуса больных с помощью методов МО позволили выделить 10 предикторов, линейно и нелинейно связанных с развитием ПоФП. К наиболее значимым из них относились передне-задний размер левого предсердия (ЛП), недостаточность трикуспидального клапана (НТК), фракция выброса (ФВ) <40%, длительность интервала P–R и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса (ФК). Точность лучшей прогностической многофакторной модели ЛР составила по AUC 0,61, специфичности – 0,49, чувствительности – 0,72. Значения аналогичных метрик качества лучшей модели на основе СГБ составили 0,64; 0,6 и 0,68 соответственно.

Заключение. Применение СГБ позволило верифицировать нелинейно связанные предикторы ПоФП. Перспектива дальнейших исследований по данной проблеме связана с использованием современных методов МО, позволяющих учитывать индивидуальные особенности пациентов при разработке прогнозных моделей.

Ключевые слова:	методы машинного обучения, стохастический градиентный бустинг, послеоперационная фибрилляция предсердий, коронарное шунтирование.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена при поддержке грантов РФФИ в рамках научных проектов № 18-29-03131 и № 19-29-01077.

✉ Рублев Владислав Юрьевич, e-mail: dr.rublev.v@gmail.com.

Соответствие принципам этики:	исследование одобрено этическим комитетом Дальневосточного федерального университета (протокол № 1 от 19.03.2018 г.).
Для цитирования:	Шахгельдян К.И., Рублев В.Ю., Гельцер Б.И., Щеглов Б.О., Ширококов В.Г., Духтаева М.К., Чернышева К.В. Оценка предиктивного потенциала дооперационных факторов риска фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(4):128–136. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-128-136 .

Predictive potential assessment of preoperative risk factors for atrial fibrillation in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting

Karina I. Shakhgelyan^{1,2}, Vladislav Y. Rublev¹, Boris I. Geltser¹,
Bogdan O. Shcheglov¹, Vasilii G. Shirobokov³, Malika K. Dukhtaeva¹,
Ksenia V. Chernysheva¹

¹ Far Eastern Federal University, School of Biomedicine,
10, Ajax Bay, build. 25, Vladivostok, 690920, Russian Federation

² Vladivostok State University of Economics and Service, Institute of Information Technologies,
41, Gogol str., Vladivostok, 690014, Russian Federation

³ National University of Science and Technology MISiS,
4, Leninskiy pr., Moscow, 119049, Russian Federation

Abstract

Introduction. Postoperative atrial fibrillation (POAF) is one of the most common complications of coronary artery bypass grafting (CABG) and occurs in 25–65% of patients.

Aim. The study aimed to assess the predictive potential of preoperative risk factors for POAF in patients with coronary artery disease (CAD) after CABG based on machine learning (ML) methods.

Material and Methods. An observational retrospective study was carried out based on data from 866 electronic case histories of CAD patients with a median age of 63 years and a 95% confidence interval [63; 64], who underwent isolated CABG on cardiopulmonary bypass. Patients were assigned to two groups: group 1 comprised 147 (18%) patients with newly registered atrial fibrillation (AF) paroxysms; group 2 included 648 (81.3%) patients without cardiac arrhythmia. The preoperative clinical and functional status was assessed using 100 factors. We used statistical analysis methods (Chi-square, Fisher, Mann – Whitney, and univariate logistic regression (LR) tests) and ML tests (multivariate LR and stochastic gradient boosting (SGB)) for data processing and analysis. The models' accuracy was assessed by three quality metrics: area under the ROC-curve (AUC), sensitivity, and specificity. The cross-validation procedure was performed at least 1000 times on randomly selected data.

Results. The processing and analysis of preoperative patient status indicators using ML methods allowed to identify 10 predictors that were linearly and nonlinearly related to the development of POAF. The most significant predictors were the anteroposterior dimension of the left atrium, tricuspid valve insufficiency, ejection fraction <40%, duration of the P–R interval, and chronic heart failure of functional class III–IV. The accuracy of the best predictive multifactorial model of LR was 0.61 in AUC, 0.49 in specificity, and 0.72 in sensitivity. The values of similar quality metrics for the best model based on SGB were 0.64, 0.6, and 0.68, respectively.

Conclusion. The use of SGB made it possible to verify the nonlinearly related predictors of POAF. The prospects for further research on this problem require the use of modern medical care methods that allow taking into account the individual characteristics of patients when developing predictive models.

Keywords: machine learning methods, stochastic gradient boosting, postoperative atrial fibrillation, coronary artery bypass grafting.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure:	this work was supported by RFBR grants in the framework of scientific projects No. 18-29-03131 and No. 19-29-01077.
Adherence to ethical standards:	the study was approved by the Ethics Committee of Far Eastern Federal University (protocol No. 1 from 19.03.2018).
For citation:	Shakhgeldyan K.I., Rublev V.Y., Geltser B.I., Shcheglov B.O., Shirobokov V.G., Dukhtaeva M.K., Chernysheva K.V. Predictive potential assessment of preoperative risk factors for atrial fibrillation in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(4):128–136. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-128-136 .

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из основных причин инвалидизации и смертности населения в большинстве стран мира [1]. В Российской Федерации смертность от сердечно-сосудистой патологии составляет 599 человек на 100 тыс. населения, из них умерших по причине ИБС – 53% [2, 3]. По данным Американской ассоциации сердца, в 2019 г. в США было зафиксировано 18,2 млн человек, страдающих ИБС, а ежегодная смертность от этого заболевания составляет более 3 млн человек [4, 5].

Коронарное шунтирование (КШ) относится к одному из наиболее эффективных методов лечения ИБС, широкое применение которого существенно увеличивает продолжительность и качество жизни больных [6]. Вместе с тем высокая результативность КШ может ограничиваться за счет различных осложнений в ближайшем послеоперационном периоде. К наиболее частым из них относят послеоперационную фибрилляцию предсердий (ПоФП), которая регистрируется у 25–65% больных после КШ [7]. Пароксизмы ПоФП чаще всего развиваются на 2–4-е сут после хирургического вмешательства, что увеличивает риск тромбозомболических событий и внутригоспитальной летальности. В ряде работ показана высокая информативность таких предикторов ПоФП, как объем левого предсердия (ЛП) – более 32 мл/м², давление заклинивания легочной артерии – более 4,4 мм рт. ст., систолическое давление в легочной артерии – более 36 мм рт. ст., электрокардиографические признаки гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), альтерация зубца Р, удлинение интервала P–R и другие [7–10]. Учитывая высокую частоту выявления ПоФП, научным сообществом разработан ряд прогностических шкал, основанных на оценке факторов, характеризующих предоперационный статус больных. Часть из них была реализована путем адаптации «классических» скрининговых алгоритмов STS II и Euroscore II [11]. Другими авторами разработаны специализированные шкалы прогнозирования ПоФП, например, POAF (Post-operative atrial fibrillation), Koles и PAFAC (Predictors of AF After CABG) [12–14]. Кроме того, в ряде работ риск развития ПоФП оценивался по шкалам CHA2DS2-VASc и HAS-BLED, клинические показатели которых (женский пол, возраст, артериальная гипертензия (АГ) и др.) были линейно ассоциированы с вероятностью возникновения ФП [15]. Несмотря на значительное количество работ по анализу предиктивного потенциала факторов риска ПоФП, до настоящего времени не разработаны унифицированные клинические шкалы для ее прогнозирования. Использование для реализации этих задач современных технологий машинного обучения (МО) позволяет автоматизировать обработку и анализ

больших данных, выявлять на этой основе скрытые или неочевидные закономерности и извлекать новые знания, необходимые для стратификации рисков данного осложнения.

Цель настоящего исследования: оценка предиктивного потенциала дооперационных факторов риска ФП у больных ИБС после КШ на основе методов МО.

Материал и методы

Выполнено наблюдательное ретроспективное исследование, для реализации которого были получены данные из 866 электронных историй болезни (ЭИБ) больных ИБС (181 женщина и 685 мужчин) в возрасте от 35 до 81 года с медианой (Me) 63 года и 95% доверительным интервалом (ДИ) [63; 64], которым выполнялось изолированное КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК) в период с 2008 по 2019 г. на базе кардиохирургического отделения ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1» (Владивосток). Из исследования исключались больные с любой формой ФП в анамнезе. Общее количество этих больных составило 81 человек, у 25 из которых до проведения КШ фиксировалась пароксизмальная, у 17 – персистирующая, у 39 – хроническая форма ФП. Таким образом, датасет был представлен результатами обследования 785 больных ИБС. Верификация ПоФП осуществлялась по результатам мониторинга ЭКГ в течение не менее 96 ч после КШ. Среди обследованной когорты было выделено 2 группы лиц. В первую из них вошли 147 (18,7%) больных, у которых в послеоперационном периоде были зарегистрированы пароксизмы ФП, во вторую – 638 (81,3%) пациентов без нарушений сердечного ритма. Среди первой группы госпитальная летальность составила 6,1% (9 пациентов), во второй группе – 3,1% (20 пациентов). Причиной смерти у 21 больного был интра- и послеоперационный инфаркт миокарда (ИМ), у 5 – послеоперационная острая почечная недостаточность. В остальных случаях летальные исходы были обусловлены развитием панкреонекроза (1), субарахноидального кровоизлияния (1) и медиастинита (1).

Дооперационный клинико-функциональный статус больных оценивали с помощью 100 факторов, основные из них представлены в таблице 1. Для обработки и анализа данных ЭИБ были преобразованы в датасет. Отсутствующие в ЭИБ значения отдельных показателей дополнялись информацией, полученной из архива историй болезни на бумажных носителях. Эхокардиографические измерения проводились на аппарате GE Vivid-7 согласно стандартному протоколу [16]. Дополнительно определяли объем ЛП методом PE (prolate ellipse) по формуле $(LA1 \times LA2 \times LA3) \times 0,523$, где LA1 – его медиально-латеральный размер, LA2 – передне-задний, LA3 – верхне-нижний,

0,523 – константа [17]. В процессе статистической обработки данных у всех больных рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), индекс коморбидности по шкале Чарлсона [18], а также эхокардиографические индикаторы гипертрофии ЛЖ: индекс относительной толщины (ИОТ) задней стенки ЛЖ и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Для исключения влияния гендерного фактора ИММЛЖ нормировали на верхнюю границу его референсных значений, ассоциированных с полом: 115 г/м² – для мужчин и 95 г/м² – для женщин с вычислением относительного ИММЛЖ (ОИММЛЖ).

Конечная точка исследования была представлена ПоФП в форме категориального бинарного признака («отсутствие» или «развитие»). Входные признаки – подгруппа потенциальных предикторов выражалась в форме непрерывных и категориальных переменных. Для обработки и анализа данных использовали методы статистического

анализа и МО. Первые из них были представлены тестами хи-квадрат, Фишера, Манна – Уитни и однофакторной логистической регрессией (ЛР) с расчетом весовых коэффициентов, вторые – методами МО: многофакторной ЛР и стохастическим градиентным бустингом (СГБ). Достоверность признаков и проверка гипотез подтверждалась значением p -value < 0,05. Разработка многофакторных моделей ЛР выполнялась с использованием в их структуре только одной из коррелируемых переменных для устранения проблемы мультиколлинеарности. Точность моделей оценивалась по трем метрикам качества: площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность и специфичность. Модели были разработаны на обучающей выборке (¼ пациентов) и верифицированы на тестовой (¼). Процедура кросс-валидации выполнялась с усреднением метрик качества не менее 1000 раз по случайно выбранным данным.

Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика больных

Table 1. Clinical and functional characteristics of patients

Показатели Parameters	Первая группа, $n = 147$ Group 1, $n = 147$	Вторая группа, $n = 638$ Group 2, $n = 638$	ОШ, 95% ДИ OR, 95% CI	p -value
Возраст, лет, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ Age, years, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	64 [63; 66]	63 [62; 64]	–	0,00076
Мужской пол, абс. (%) Male, abs. (%)	114 (74,5)	514 (79,3)	0,76 [0,51; 1,16]	0,23
ИМТ, кг/м ² , $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ BMI, kg/m ² , $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	27,7 [26,8; 29,1]	28,2 [27,7; 28,7]	–	0,64
Стенокардия III–IV ФК, абс. (%) Stable angina FC III–IV, abs. (%)	67 (43,8)	242 (37,3)	1,3 [0,9; 1,8]	0,18
ХБН, абс. (%) CKD, abs. (%)	17 (11,1)	62 (9,6)	0,84 [0,5; 1,5]	0,67
ХОБЛ, абс. (%) COPD, abs. (%)	18 (11,8)	68 (10,6)	1,13 [0,63; 1,92]	0,8
ХСН III–IV ФК, абс. (%) CHD FC III–IV, abs. (%)	38 (24,8)	91 (14)	2 [1,3; 3]	0,0023
Индекс коморбидности Comorbidity index	5 [4; 5]	4 [4; 5]	–	0,014
ИМ, абс. (%) MI, abs. (%)	30 (19,6)	122 (18,8)	1 [0,66; 1,61]	0,96
АГ, абс. (%) HTN, abs. (%)	146 (95,4)	589 (90,9)	1,88 [0,89; 4,6]	0,15
САД, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ SBP, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	130 [130; 130]	130 [130; 130]	–	0,43
ДАД, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ DBP, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	79,7 [78,5; 80,87]	79,1 [78,5; 79,7]	–	0,38
ФВ, %, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ EF, %, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	59 [56; 60]	60 [60; 60]	–	0,024
Клиренс креатинина, мкмоль/л, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ Creatinine clearance, $\mu\text{mol/L}$, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	73,1 [67,2; 78,1]	74 [71,7; 76,6]	–	0,49
Сахарный диабет, абс. (%) Diabetes, abs. (%)	37 (24,2)	153 (23,6)	1 [0,7; 1,6]	0,96
ОИММЛЖ, %, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ RLVMMI, %, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	104 [0,996; 1,11]	101 [0,989; 1,03]	–	0,07
ИОТ, отн. ед., $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ RTI, relative units, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	0,42 [0,4; 0,43]	0,42 [0,41; 0,42]	–	0,91
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст., $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ Mean pulmonary arterial pressure, mmHg, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	25 [24; 25]	25 [24; 25]	–	0,68
Объем ЛП, мл/м ² , $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ LA volume, ml/m ² , $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	33,8 [31,1; 35,5]	30,8 [29,4; 31,7]	–	0,039

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатели Parameters	Первая группа, n = 147 Group 1, n = 147	Вторая группа, n = 638 Group 2, n = 638	ОШ, 95% ДИ OR, 95% CI	p-value
НТК, абс. (%) TVI, abs. (%)	34 (22,2)	79 (12,2)	2 [1,3; 3,2]	0,002
Длительность зубца P, с, Me [Q _{25'} ; Q _{75'}] P wave duration, s, Me [Q _{25'} ; Q _{75'}]	0,1 [0,1; 0,1]	0,1 [0,1; 0,1]	–	0,11
Длительность интервала P–R, с, Me [Q _{25'} ; Q _{75'}] P–R interval duration, s, Me [Q _{25'} ; Q _{75'}]	0,158 [0,153; 0,163]	0,156 [0,152; 0,158]	–	0,1

Примечание: отношения шансов (ОШ) рассчитывались только для категориальных признаков. ИМТ – индекс массы тела, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИМ – инфаркт миокарда, АГ – артериальная гипертензия (3-я стадия, 4-я степень риска), САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ФВ – фракция выброса, ОИММЛЖ – относительный индекс массы миокарда левого желудочка, ИОТ – индекс относительной толщины задней стенки левого желудочка, ЛП – левое предсердие, НТК – недостаточность трикуспидального клапана.

Note: odds ratios (OR) were calculated only for categorical features. BMI – body mass index, CKD – chronic kidney disease, COPD – chronic obstructive pulmonary disease, CHF – chronic heart failure, FC – functional class, MI – myocardial infarction, HTN – hypertension (stage 3rd, 4th degree of risk), SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, EF – ejection fraction, RLVMI – relative left ventricular mass index, RTI – relative thickness index of left ventricular posterior wall, LA – left atrial, TVI – tricuspid valve insufficiency.

Дизайн исследования включал 3 этапа. На первом из них применяли статистический анализ, с помощью которого проводили межгрупповые сравнения факторов риска ПоФП. Для непрерывных переменных использовали тест Манна – Уитни, так как предварительная оценка близости данных к нормальному распределению методом Шапиро – Уилка показала отрицательный результат. Для сравнения категориальных переменных применяли критерий хи-квадрат, а для оценки отношения шансов (ОШ) и их доверительных интервалов (ДИ) – точный тест Фишера.

На втором этапе исследования по нормированным признакам с помощью однофакторной ЛР определяли весовые коэффициенты, соответствующие значимости их влияния на развитие ПоФП.

На третьем этапе были разработаны многофакторные модели на основе ЛР и СГБ, структура которых пошагово дополнялась потенциальными факторами риска ПоФП с использованием метрики качества. При увеличении значенй последних считали, что включенный в модель фактор риска может рассматриваться в качестве предиктора ПоФП. Обработка и анализ данных выполнялись на языке R в среде R-studio и языке Python с помощью пакетов xgboost и keras.

Результаты

Сравнительный анализ факторов, характеризующих дооперационный клинико-функциональный статус больных с ПоФП и без нарушений сердечного ритма после КШ, показал, что статистически значимые межгрупповые различия фиксировались только по 6 параметрам, к которым относились возраст пациентов, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса (ФК), фракция выброса (ФВ), объем ЛП, недостаточность трикуспидального клапана (НТК) и индекс коморбидности (см. табл. 1). При этом наибольшие значения ОШ были ассоциированы с ХСН III–IV ФК и НТК, что свидетельствовало о более заметном влиянии этих факторов на развитие ПоФП.

Для верификации возможных взаимосвязей факторов риска с частотой развития ПоФП нами были построены однофакторные модели ЛР с расчетом весовых коэф-

фициентов, позволяющих уточнить предсказательную ценность анализируемых показателей. Данный подход существенно расширяет возможности для обработки и анализа информации за счет более детальной оценки влияния потенциальных предикторов на результирующую переменную (табл. 2).

Таблица 2. Весовые коэффициенты однофакторных моделей логистической регрессии для оценки риска послеоперационной фибрилляции предсердий

Table 2. Weighted coefficients of univariate logistic regression models for assessing the risk of postoperative atrial fibrillation

Показатели Indicators	Коэффициент Coefficient	p-value
Возраст Age	1,9	0,00096
Возраст ≥ 60 лет Age ≥ 60 years	0,75	0,0004
Мужской пол Male gender	–0,27	0,19
ФВ EF	–1,17	0,08
ХСН III–IV ФК CHD III–IV FC	0,68	0,00175
Медиально-латеральный размер ЛП Medial-lateral dimension LA	–0,76	0,17
Передне-задний размер ЛП LA anterior-posterior size	1,7	0,021
Верхне-нижний размер ЛП LA top-bottom size	1,3	0,12
Объем ЛП LA volume	0,95	0,36
НТК TVI	0,72	0,0016
ОИММЛЖ RLVMI	1,64	0,04

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатели Indicators	Коэффициент Coefficient	p-value
ИОТ RTI	0,11	0,95
Длительность P–R P–R interval duration	2,7	0,29
Индекс коморбидности Comorbidity index	0,14	0,008

Примечание: ФВ – фракция выброса, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЛП – левое предсердие, НТК – недостаточность трикуспидального клапана, ИМТ – индекс массы тела, ОИММЛЖ – относительный индекс массы миокарда левого желудочка, ИОТ – индекс относительной толщины задней стенки левого желудочка.

Note: EF – ejection fraction, CHF – chronic heart failure, FC – functional class, LA – left atrial, TVI – tricuspid valve insufficiency, BMI – body mass index, RLVMI – relative left ventricular mass index, RTI – relative thickness index of left ventricular posterior wall.

По результатам анализа установлено, что достоверные значения весовых коэффициентов имели место только у 7 переменных: возраст больных (в категориальной и непрерывной форме), ХСН III–IV ФК, передне-задний размер ЛП (LA2), НТК, ОИММЛЖ и индекс ко-

морбидности. При этом максимальный уровень весового коэффициента (1,9) был ассоциирован с показателем возраста в непрерывной форме ($p = 0,00096$). Меньшими по величине, но сопоставимыми по уровню достоверности были показатели передне-заднего размера ЛП (1,7), ОИММЛЖ (1,64), НТК (0,72), ХСН III–IV ФК (0,68) и индекса коморбидности (0,14). При этом такие факторы, как длительность интервала P–R, объем ЛП, медиально-латеральный и верхне-нижний размер ЛП, мужской пол и ФВ были статистически недостоверными.

В разработанных однофакторных моделях большинство весовых коэффициентов имели положительное значение, что указывало на увеличение риска ПоФП при наличии этих признаков или повышении их уровня. Так, например, увеличение передне-заднего размера ЛП, возраста больных и наличие НТК ассоциируются с возрастающей вероятностью ПоФП. Напротив, отрицательное значение весовых коэффициентов факторов мужского пола, ФВ и медиально-латерального размера ЛП указывали на снижение риска данного осложнения при наличии или снижении их значений. На следующем этапе исследования поиск и валидацию предикторов осуществляли, используя методы МО (многофакторную ЛР и СГБ), с помощью которых были построены прогностические модели развития ПоФП. Для оценки точности прогноза проводили процедуры кросс-валидации на тестовых выборках с усреднением метрик качества (табл. 3).

Таблица 3. Оценка точности прогностических моделей послеоперационной фибрилляции предсердий на тестовых выборках

Table 3. Evaluation of postoperative atrial fibrillation predictive model accuracy in test samples

N	Предикторы Predictors	Логистическая регрессия Logistic regression			Стохастический градиентный бустинг Stochastic gradient boosting		
		Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity	AUC	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity	AUC
1	Возраст Age	0,61	0,49	0,55	0,46	0,58	0,52
2	Возраст, ФВ Age, EF	0,71	0,41	0,56	0,44	0,56	0,5
3	Возраст, ХСН III–IV ФК Age, CHF FC III–IV	0,65	0,5	0,57	0,49	0,61	0,55
4	Возраст, ХСН III–IV ФК, LA2 Age, CHF FC III–IV, LA2	0,68	0,47	0,57	0,44	0,65	0,55
5	Возраст, ХСН III–IV ФК, LA2, НТК Age, CHF FC III–IV, LA2, TVI	0,72	0,49	0,61	0,59	0,52	0,56
6	Возраст, ХСН III–IV ФК, LA2, НТК, ФВ < 40, АГ Age, CHF FC III–IV, LA2, TVI, EF < 40, HTN	0,71	0,48	0,59	0,6	0,53	0,57
7	Возраст, ХСН III–IV ФК, LA2, НТК, ФВ < 40, АГ, ИМТ > 30, ХОБЛ, ЧСС Age, CHF FC III–IV, LA2, TVI, EF < 40, HTN, BMI > 30, COPD, HR	0,65	0,55	0,6	0,63	0,58	0,6
8	Возраст, ХСН III–IV ФК, LA2, НТК, ФВ < 40, АГ, P–R Age, CHF FC III–IV, LA2, TVI, EF < 40, HTN, P–R	0,72	0,47	0,59	0,68	0,6	0,64

Примечание: ФВ – фракция выброса, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, LA2 – передне-задний размер левого предсердия, НТК – недостаточность трикуспидального клапана, АГ – артериальная гипертензия (3-я стадия, 4-я степень риска), ИМТ – индекс массы тела, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС – частота сердечных сокращений до операции, P–R – длительность интервала, с.

Note: EF – ejection fraction, CHF – chronic heart failure, FC – functional class, LA2 – anteroposterior dimension of the left atrium, TVI – tricuspid valve insufficiency, HTN – hypertension (stage 3, 4th degree of risk), BMI – body mass index, COPD – chronic obstructive pulmonary disease, HR – heart rate before surgery, P–R – P-R interval duration, s.

В качестве базового предиктора для всех моделей использовали возраст пациентов, так как данный показатель имел наиболее высокие параметры значимости (см. табл. 2). Показатель ФВ в непрерывной форме улучшал качество модели ЛР на фоне небольшого снижения точности модели СГБ. Пошаговое включение в структуру моделей факторов ХСН III–IV ФК, передне-заднего размера ЛП (LA2) и НТК приводило к последовательному увеличению метрик качества. Использование методов ЛР и СГБ для дальнейшего тестирования предиктивного потенциала показателей, характеризующих дооперационный статус больных, позволило выделить несколько факторов, увеличивающих точность модели (7) и модели (8) на основе СГБ (см. табл. 3). К ним относились категориальные факторы: ИМТ > 30 кг/м², АГ и ЧСС. Влияние ФВ на точность прогноза в модели СГБ фиксировалось только при комбинации ее категориальной формы (ФВ < 40%) с АГ. Такие факторы, как индекс коморбидности и ОИММЛЖ, несмотря на статистически значимые значения весовых коэффициентов, не вошли в структуру результирующих моделей. Первый из них в комбинации с коррелируемым показателем возраста создавал проблему мультиколлинеарности и ухудшал качество моделей, а включение второго не приводило к повышению их точности. Проведенный анализ подтверждал предиктивный потенциал ранее известных факторов риска ПоФП (возраста, ФВ и ХСН III–IV ФК).

В нашем исследовании фактор риска, ассоциированный с объемом ЛП, не обладал достаточной информативностью в отличие от его передне-заднего размера (LA2), который имел высокий предиктивный потенциал. Рассмотренные 5 показателей увеличивали точность моделей ЛР, что свидетельствует об их линейной взаимосвязи с ПоФП. В то же время такие предикторы ПоФП, как ЧСС, ХОБЛ, PR, АГ III–IV ст., ИМТ > 30 кг/м² и ФВ < 40% обеспечивали повышение точности только моделей на основе СГБ, что указывало на их нелинейную ассоциацию с результирующей переменной.

Обсуждение

ПоФП относится к наиболее частым осложнениям у больных после кардиохирургических вмешательств [7–9]. Возникновение этой аритмии может приводить к нарушению гемодинамики, увеличению продолжительности госпитализации, стоимости лечения и риска тромбоэмболических событий и летальности. В нашем исследовании клиническое значение ПоФП подтверждалось высоким уровнем госпитальной летальности, который составлял 6,1%, что в 2 раза превышало аналогичный показатель у больных без данного осложнения. За последнее десятилетие информативность периоперационных предикторов ПоФП, ассоциированной с КШ, анализировалась в многочисленных исследованиях. В большинстве работ к ним относили возраст больных, мужской пол, ИМТ > 30 кг/м², стенокардию III–IV ФК, АГ, сахарный диабет, ХБП, ХОБЛ и ХСН, ИМ в анамнезе и наличие клапанных пороков сердца [8–14].

Ряд авторов выделяют интраоперационные факторы риска ПоФП: длительность ИК, время пережатия аорты, тип кондуитов и количество шунтов [7]. В отдельных работах в качестве предикторов ПоФП верифицированы индикаторы системного воспаления (уровень провоспалительных цитокинов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоцитарных индексов и др.), что иллюстриро-

валось наличием их взаимосвязей с вероятностью развития аритмии [19, 20]. Патофизиологические механизмы ПоФП имеют сложный характер и до конца не изучены, что обусловлено наличием значительного количества факторов, влияющих на возникновение аритмии [8]. К типовым патологическим процессам, инициирующим развитие ПоФП, относят оксидативный и нитрозативный стресс, избыточный протеолиз, деградацию внеклеточного матрикса, системный воспалительный ответ, электролитный дисбаланс с нарушением волеимического статуса и другие [9]. Вместе с тем сложные причинно-следственные взаимосвязи патогенетических факторов ПоФП ограничивают возможность для персонализированного прогноза ее развития у конкретных пациентов. Именно поэтому многочисленные попытки создания прогностических шкал, стратифицирующих риск развития данного осложнения после КШ, не привели к созданию унифицированных инструментов, востребованных в повседневной клинической практике.

В настоящей работе выделение предикторов ПоФП проводилось на основе обработки и анализа показателей клинико-функционального статуса больных до операции КШ, что соответствует концепции скрининговой системы EUROSCORE II [21]. С помощью многоступенчатой процедуры отбора предикторов ПоФП и их последующей валидации на тестовых выборках была подтверждена гипотеза о наличии нелинейных взаимосвязей отдельных факторов (ЧСС, ХОБЛ, P–R, АГ, ИМТ > 30 кг/м², ФВ < 40%) с результирующей переменной.

Верификация этих факторов обеспечивалась применением метода СГБ с пошаговым включением анализируемых параметров в архитектуру моделей. Качество отбора предикторов в этих случаях подтверждалось результатами сравнительного анализа значений показателей AUC, чувствительности и специфичности, характеризующих точность моделей ЛР и СГБ. Вместе с тем необходимо отметить, что предсказательная ценность разработанных моделей была недостаточной для применения в клинической практике, но сопоставимой по точности с данными других авторов, использующих аналогичные методы МО [11–14]. Результаты исследования указывают на необходимость совершенствования технологий поиска персонализированных предикторов ПоФП и их оптимальных комбинаций на основе современных методов глубокого обучения. Кроме того, повышение предсказательной ценности моделей может обеспечиваться за счет включения в их структуру интраоперационных параметров, определяющих особенности оперативного вмешательства, его анестезиологического обеспечения и клинического течения раннего послеоперационного периода.

Заключение

Использование методов МО позволяет осуществлять поиск и валидацию предикторов, линейно и нелинейно связанных с развитием ПоФП. Наиболее значимыми из них были возраст больных, ФВ < 40%, передне-задний размер ЛП, НТК, ХОБЛ, ИМТ > 30 кг/м², длительность P–R, АГ 3–4-й стадии, ЧСС. Модели на основе многофакторной ЛР и СГБ существенно не отличались по точности прогноза. Перспектива дальнейших исследований по данной проблеме связана с применением методов глубокого обучения, позволяющих учитывать индивидуальные особенности пациентов при разработке прогнозных моделей.

Литература

- The World Health Organization the top ten causes of death. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (available from: 28.05.2018).
- Щербакова Е.М. Демографические итоги I полугодия 2019 года в России (часть II). Демоскоп *Weekly*. 2019;(823–824):1–40. URL: <http://demoscope.ru/weekly/2019/0823/barom01.php>.
- Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):4–9. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000510.
- Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., Buroker A.B., Goldberger Z.D., Hahn E.J. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596–e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678.
- Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P. et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
- Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(8):151–226. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
- Бокерия Л.А., Сокольская Н.О., Копылова Н.С., Алшибая М.М. Эхокардиографические предикторы тяжести течения раннего послеоперационного периода у больных после хирургической реваскуляризации миокарда. *Анестезиология и реаниматология*. 2015;60(5):8–11.
- Ревшвили А.Ш., Попов В.А., Коростелев А.Н., Плотников Г.П., Малышенко Е.С., Анищенко М.М. Предикторы развития фибрилляции предсердий после операции аортокоронарного шунтирования. *Вестник аритмологии*. 2018;(94):11–16. DOI: 10.25760/VA-2018-94-11-16.
- Ломиворотов В.В., Ефремов С.М., Покушалов Е.А., Бобосхо В.А. Фибрилляция предсердий после кардиохирургических операций: патофизиология и методы профилактики. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2017;14(1):58–66. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-1-58-66.
- Thorén E., Wernroth M., Christersson C., Grinnemo K.-H., Jidéus L., Ståhle E. Compared with matched controls, patients with postoperative atrial fibrillation (POAF) have increased long-term AF after CABG, and POAF is further associated with increased ischemic stroke, heart failure and mortality even after adjustment for AF. *Clin. Res. Cardiol.* 2020;109:1232–1242. DOI: 10.1007/s00392-020-01614-z.
- Dogan A., Gunesdogdu F., Sever K., Kahraman S., Mansuroglu D., Yolu M. et al. Atrial fibrillation prediction by surgical risk scores following isolated coronary artery bypass grafting surgery. *J. Coll. Physician. Surg. Pak.* 2019;29(11):1038–1042. DOI: 10.29271/jcpsp.2019.11.1038.
- Kolek M.J., Muehlschlegel J.D., Bush W.S., Parvez B., Murray K.T., Stein C.M. et al. Genetic and clinical risk prediction model for postoperative atrial fibrillation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2015;8(1):25–31. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.002300.
- Lin S.Z., Crawford T.C., Suarez-Pierre A., Magruder J.T., Carter M.V., Cameron D.E. et al. A novel risk score to predict new onset atrial fibrillation in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting. *Heart Surg. Forum*. 2018;21(6):E489–E496. DOI: 10.1532/hhf.2151.
- Mariscalco G., Biancarani F., Zanobini M., Cottini M., Piffaretti G., Saccoccini M. et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: the POAF score. *J. Am. Heart Assoc.* 2014;3(2):e000752. DOI: 10.1161/JAHA.113.000752.
- Burgos L.M., Seoane L., Parodi J.B., Brito V.G., Benzádon M., Navia D. et al. Postoperative atrial fibrillation is associated with higher scores on predictive indices. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019;157(6):2279–2286. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.10.091.
- Galderisi M., Cosyns B., Edvardsen T., Cardim N., Delgado V., Di Salvo G. et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: An expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2017;18(12):1301–1310. DOI: 10.1093/ehjci/jex244.
- Jiamsripong P., Honda T., Reuss C.S., Hurst R.T., Chaliki H.P., Grill D.E. et al. Three methods for evaluation of left atrial volume. *Eur. J. Echocardiogr.* 2008;9(3):351–355. DOI: 10.1016/j.euje.2007.05.004.
- Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., McKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J. Chronic. Dis.* 1987;40(5): 373–383. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
- Xiong F., Yin Y., Dubé B., Pagé P., Vinet A. Electrophysiological changes preceding the onset of atrial fibrillation after coronary bypass grafting surgery. *PLoS One*. 2014;9(9):e107919. DOI: 10.1371/journal.pone.0107919.
- Weymann A., Ali-Hasan-Al-Saegh S., Popov A.F., Sabashnikov A., Mirhosseini S.J., Liu T. et al. Haematological indices as predictors of atrial fibrillation following isolated coronary artery bypass grafting, valvular surgery, or combined procedures: A systematic review with meta-analysis. *Kardiol. Pol.* 2018;76(1):107–118. DOI: 10.5603/KP.a2017.0179.
- Ad N., Holmes S.D., Patel J., Pritchard G., Shuman D.J., Halpin L. Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2016;102(2):573–579. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.105.
- shenko E.S., Anishchenko M.M. Predictors of new onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery. *Journal of Arrhythmology*. 2018;(94):11–16 (In Russ.). DOI: 10.25760/VA-2018-94-11-16.
- Lomivorotov V.V., Efremov S.M., Pokushalov E.A., Boboshko V.A. Atrial fibrillation after cardiac surgery: Pathophysiology and prevention techniques. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2017;14(1):58–66 (In Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-1-58-66.
- Thorén E., Wernroth M., Christersson C., Grinnemo K.-H., Jidéus L., Ståhle E. Compared with matched controls, patients with postoperative atrial fibrillation (POAF) have increased long-term AF after CABG, and POAF is further associated with increased ischemic stroke, heart failure and mortality even after adjustment for AF. *Clin. Res. Cardiol.* 2020;109:1232–1242. DOI: 10.1007/s00392-020-01614-z.
- Dogan A., Gunesdogdu F., Sever K., Kahraman S., Mansuroglu D., Yolu M. et al. Atrial fibrillation prediction by surgical risk scores following isolated coronary artery bypass grafting surgery. *J. Coll. Physician. Surg. Pak.* 2019;29(11):1038–1042. DOI: 10.29271/jcpsp.2019.11.1038.
- Kolek M.J., Muehlschlegel J.D., Bush W.S., Parvez B., Murray K.T., Stein C.M. et al. Genetic and clinical risk prediction model for postoperative atrial fibrillation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2015;8(1): 25–31. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.002300.
- Lin S.Z., Crawford T.C., Suarez-Pierre A., Magruder J.T., Carter M.V., Cameron D.E. et al. A novel risk score to predict new onset atrial fibrillation in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting. *Heart Surg. Forum*. 2018;21(6):E489–E496. DOI: 10.1532/hhf.2151.
- Mariscalco G., Biancarani F., Zanobini M., Cottini M., Piffaretti G., Saccoccini M. et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: the POAF score. *J. Am. Heart Assoc.* 2014;3(2):e000752. DOI: 10.1161/JAHA.113.000752.

References

- The World Health Organization the top ten causes of death. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (available from: 28.05.2018).
- Sherbakova E.M. Demographic results of the first half of 2019 in Russia (part II). *Demoscope Weekly*. 2019;(823–824):1–40 (In Russ.). URL: <http://demoscope.ru/weekly/2019/0823/barom01.php>.
- Boytsov S.A., Shalnova S.A., Deev A.D. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. *Therapeutic Archive*. 2020;92(1):4–9 (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000510.
- Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., Buroker A.B., Goldberger Z.D., Hahn E.J. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596–e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678.
- Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P. et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
- 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(8):151–226 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
- Bockeria L.A., Sokolskaya N.O., Kopylova N.S., Alshibaya M.M. Echocardiographic predictors of the severity of the early postoperative period in patients after surgical myocardial revascularization. *Anesteziology i Reanimatologiya*. 2015;60(5):8–11 (In Russ.).
- Revishvili A.S., Popov V.A., Korostelev A.N., Plotnikov G.P., Maly-

- Burgos L.M., Seoane L., Parodi J.B., Brito V.G., Benzaón M., Navia D. et al. Postoperative atrial fibrillation is associated with higher scores on predictive indices. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019;157(6):2279–2286. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.10.091.
- Galderisi M., Cosyns B., Edvardsen T., Cardim N., Delgado V., Di Salvo G. et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging.* 2017;18(12):1301–1310. DOI: 10.1093/ehjci/jex244.
- Jiamsripong P., Honda T., Reuss C.S., Hurst R.T., Chaliki H.P., Grill D.E. et al. Three methods for evaluation of left atrial volume. *Eur. J. Echocardiogr.* 2008;9(3):351–355. DOI: 10.1016/j.euje.2007.05.004.
- Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., McKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J. Chronic. Dis.* 1987;40(5): 373–383. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
- Xiong F., Yin Y., Dubé B., Pagé P., Vinet A. Electrophysiological changes preceding the onset of atrial fibrillation after coronary bypass grafting surgery. *PLoS One.* 2014;9(9):e107919. DOI: 10.1371/journal.pone.0107919.
- Weymann A., Ali-Hasan-AI-Saegh S., Popov A.F., Sabashnikov A., Mirhosseini S.J., Liu T. et al. Haematological indices as predictors of atrial fibrillation following isolated coronary artery bypass grafting, valvular surgery, or combined procedures: a systematic review with meta-analysis. *Kardiol. Pol.* 2018;76(1):107–118. DOI: 10.5603/KP.a2017.0179.
- Ad N., Holmes S.D., Patel J., Pritchard G., Shuman D.J., Halpin L. Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2016;102(2):573–579. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.105.

Информация о вкладе авторов

Шахгельдян К.И. разрабатывала дизайн исследования, анализировала данные и готовила текст публикации.

Рублев В.Ю. принимал участие в операциях коронарного шунтирования, отвечал за сбор данных, интерпретацию результатов, готовил текст рукописи.

Гельцер Б.И. предложил концепцию исследования, руководил им и подготовкой рукописи.

Щеглов Б.О., Широбоков В.Г. выполняли анализ данных и участвовали в подготовке рукописи.

Духтаева М.К., Чернышева К.В. обеспечивали сбор и проверку данных.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Шахгельдян Карина Иосифовна, д-р техн. наук, профессор, заведующий лабораторией анализа больших данных в биомедицине и здравоохранении, Дальневосточный федеральный университет, Школа биомедицины. ORCID 0000-0002-4539-685X.

E-mail: carinash@vvsu.ru.

Рублев Владислав Юрьевич, врач сердечно-сосудистый хирург, аспирант, Дальневосточный федеральный университет, Школа биомедицины. ORCID 0000-0001-7620-4454.

E-mail: dr.rublev.v@gmail.com.

Гельцер Борис Израйлевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор департамента клинической медицины, Дальневосточный федеральный университет, Школа биомедицины. ORCID 0000-0002-9250-557X.

E-mail: boris.geltser@vvsu.ru.

Щеглов Богдан Олегович, лаборант, Дальневосточный федеральный университет, Школа биомедицины. ORCID 0000-0002-2262-1831.

E-mail: b.schegloff@gmail.com.

Широбоков Василий Глебович, магистрант, Институт информационных бизнес-систем, Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС». ORCID 0000-0001-5531-9519.

E-mail: wpn@inbox.ru.

Духтаева Малика Казбековна, ординатор, Дальневосточный федеральный университет, Школа биомедицины. ORCID 0000-0001-9332-9435.

E-mail: malikadukhtaeva@gmail.com.

Чернышева Ксения Вячеславовна, ординатор, Дальневосточный федеральный университет, Школа биомедицины. ORCID 0000-0002-1110-0264.

E-mail: chernysheva.ksenia96@gmail.com.

 Рублев Владислав Юрьевич, e-mail: dr.rublev.v@gmail.com.

Information on author contributions

Shakhgelydyan K.I. designed the study, analyzed the data and prepared the publication text.

Rublev V.Y. took part in coronary artery bypass surgeries, was responsible for data collection and interpretation of results, and prepared the text of the manuscript.

Geltser B.I. proposed the concept of the study and supervised the preparation of the manuscript.

Shcheglov B.O. and Shirobokov V.G. performed data analysis and participated in the manuscript preparation.

Dukhtaeva M.K. and Chernysheva K.V. provided data collection and verification.

Information about the authors

Karina I. Shakhgelydyan, Dr. Sci. (Tech.), Professor, Head of the Laboratory of Big Data Analysis in Biomedicine and Health Care, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University. ORCID 0000-0002-4539-685X. E-mail: carinash@vvsu.ru.

Vladislav Y. Rublev, Cardiovascular Surgeon, Postgraduate Student, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University. ORCID 0000-0001-7620-4454.

E-mail: dr.rublev.v@gmail.com.

Boris I. Geltser, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Clinical Medicine Department, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University. ORCID 0000-0002-9250-557X.

E-mail: boris.geltser@vvsu.ru.

Bogdan O. Shcheglov, Laboratory Assistant, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University. ORCID 0000-0002-2262-1831.

E-mail: b.schegloff@gmail.com.

Vasiliy G. Shirobokov, Master's Student, Institute of Information Business Systems, National University of Science and Technology MISiS. ORCID 0000-0001-5531-9519.

E-mail: wpn@inbox.ru.

Malika K. Dukhtaeva, Resident Physician, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University. ORCID 0000-0001-9332-9435.

E-mail: malikadukhtaeva@gmail.com.

Ksenia V. Chernysheva, Resident Physician, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University. ORCID 0000-0002-1110-0264.

E-mail: chernysheva.ksenia96@gmail.com.

 Vladislav Y. Rublev, e-mail: dr.rublev.v@gmail.com.

Received October 02, 2020

Поступила 02.10.2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-137-142>

УДК 618.19-006-073.432.1:004.9

Программная реализация системы принятия диагностических решений на основе мультипараметрических ультразвуковых показателей образований молочной железы

А.Б. Гончарова¹, Е.А. Бусько^{1, 2}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет,
199034, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
197758, Российская Федерация, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Аннотация

Цель исследования: построение системы принятия диагностических решений на основании данных мультипараметрического ультразвукового исследования (УЗИ) молочной железы.

Материал и методы. Обследованы 277 женщин с различными жалобами на заболевания молочных желез с помощью широкого спектра технологий УЗИ, включающих эластографию и контрастное усиление (КУ). Для верификации образований пациенткам было проведено гистологическое или цитологическое исследование. Результаты УЗИ, гистологического и цитологического заключения вносились в базу данных. Из базы данных выделена «обучающая» выборка в количестве 219 пациенток, проведена группировка выборки пациенток по визуальным характеристикам УЗИ, выполнен анализ групп данных, составлена таблица относительных частот встречаемости (вероятности) симптомов при данном диагнозе. На основании свертки и метода Байеса построена система поддержки принятия врачебного решения по возрасту, клинической картине и результатам ультразвуковой диагностики. По исходной базе данных для программной реализации определены чувствительность и специфичность.

Заключение. Предложенная система поддержки принятия решения позволяет определить вероятность малигнизации, стандартизировать принятие решения в дифференциальной диагностике образований молочной железы.

Ключевые слова:	система поддержки диагностических решений, мультипараметрическое ультразвуковое исследование, молочная железа, онкология.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 3 от 15.02.2018 г.).
Для цитирования:	Гончарова А.Б., Бусько Е.А. Программная реализация системы принятия диагностических решений на основе мультипараметрических ультразвуковых показателей образований молочной железы. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.</i> 2020;35(4):137–142. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-137-142 .

Software implementation for diagnostic decision-making based on multiparametric ultrasonography parameters of breast masses

Anastasiya B. Goncharova¹, Ekaterina A. Busko^{1, 2}

¹ Saint Petersburg State University,
7–9, Universitetskaya nab., Saint Petersburg, 199034, Russian Federation

² National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov,
68, Leningradskaya str., settlement Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russian Federation

Abstract

Purpose. To build a system for making diagnostic decisions based on multiparametric ultrasound examination of the mammary gland.

Material and Methods. A total of 277 women with various complaints of breast diseases were examined using a wide range of ultrasound technologies, including elastography and contrast enhancement. To verify the lesions, the patients underwent histological or cytological examination. The results of ultrasound examination, histological and cytological conclusions were entered into the database. The system was trained with 219 patient samples selected from the database. The patient's samples were grouped according to the visual ultrasound characteristics. The data groups' analysis allowed the compilation of a table with relative frequencies (probability) of symptoms for this diagnosis. Based on the convolution and the Bayesian method, the system for support of the medical decision by age, clinical picture, and ultrasound diagnostics results were built. Sensitivity and specificity were determined for software implementation in the initial database.

Conclusion. The proposed decision support system allows us to determine the probability of malignancy and standardize decision-making in the differential diagnosis of breast masses.

Keywords:	diagnostic decision support system, multiparametric ultrasound examination, breast lesions, oncology.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov (protocol No. 3 from 15.02.2018).
For citation:	Goncharova A.B., Busko E.A. Software implementation for diagnostic decision-making based on multiparametric ultrasonography parameters of breast masses. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(4):137–142. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-137-142 .

Введение

Системы поддержки принятия диагностических решений в своей основе содержат диагностический алгоритм. Чтобы оценить важность и чувствительность отдельных показателей симптоматики, необходимо провести статистический анализ большого объема данных, выделить наиболее чувствительные к результату параметры, и именно эти параметры составят основу как диагностического алгоритма, так и системы поддержки принятия врачебных решений. Опираясь на стандартизованную шкалу оценки BI-RADS, M. Dietzel и соавт. [1] разработали блок-схему для изображений молочных желез, полученных с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Однако магнитно-резонансное исследование молочных желез относится к дорогостоящим и трудоемким методам. Кроме того, для его проведения требуется специальная катушка, которой оснащены далеко не

все учреждения, что делает магнитно-резонансное исследование молочных желез менее доступным методом по сравнению с ультразвуковым исследованием (УЗИ). Следовательно, разработка системы поддержки диагностических решений по изображениям молочных желез, полученным в результате мультипараметрического УЗИ с применением соноэластографии (СЭГ), контрастного усиления (КУ), становится актуальной [2, 3]. Автоматизированная система поддержки принятия диагностического решения поможет снизить зависимость от врача, проводящего исследование.

Материал и методы

С 2018 по 2019 г. на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России были обследованы 277 женщин с различными жалобами на заболевания молочных желез с помощью широкого спектра тех-

нологий УЗИ, включающих эластографию и КУ (2,5 мл Соновью), выполненных на ультразвуковом сканере Hitachi Hi Vision Ascendus с применением линейного

датчика в диапазоне частот 5–13 МГц. Общая характеристика пациенток, входящих в выборку, приведена в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика пациенток, входящих в выборку
Table 1. General characteristics of patients included in the sample

Показатели Parameters	Минимальные и непальпируемые образования <15 мм, абс. Minimal and non-palpable lesions <15 mm, abs.	Минимальные и непальпируемые образования <15 мм, % Minimal and non-palpable lesions < 15 mm, %	Пальпируемые образования >15 мм, абс. Palpable lesions >15 mm, abs.	Пальпируемые образования >15 мм, % Palpable lesions >15 mm, %	Всего, абс. Total, abs.	Всего, % Total, %
Число больных Number of patients	148	67,58	71	32,42	219	100,00
Средний возраст, лет Average age, years	44,4 ± 11,0		41,5 ± 11,7		43,6 ± 12,1	
Репродуктивный период Reproductive period	105	70,95	51	71,83	156	71,23
Менопауза Menopause	43	29,05	20	28,17	63	28,77

При подозрении на злокачественный процесс ($n = 76$) выполнялась трепан биопсия с последующим гистологическим, а при необходимости – иммунохимическим исследованием. При ультразвуковых признаках доброкачественного заболевания ($n = 201$) проводилась пункция для исключения злокачественного процесса с последующим цитологическим исследованием. Для всех пациентов результаты УЗИ, гистологического и цитоло-

гического заключения вносились в базу данных. Из 277 больных у 219 по данным мультипараметрического УЗИ молочной железы с применением СЭГ и КУ было совпадение диагноза с гистологическим и цитологическим заключением [4, 5]. В соответствии с ультразвуковыми характеристиками в В-режиме и данными гистологического и цитологического заключения больные были разделены на 6 групп (табл. 2).

Таблица 2. Группировка пациентов по визуальным характеристикам образований
Table 2. Group of patients by visual characteristics of formations

Доброкачественные образования Benign lesions	Злокачественные образования Malignant lesions
Группа 1 – солидные образования с кистозным компонентом ($n = 53$): локальный аденоз, жировой некроз, сложная киста, цистаденопапиллома Group 1 – solid formations with a cystic component ($n = 53$): local adenosis, fat necrosis, complex cyst, cystadenopapilloma	Группа 4 – солидные образования, имеющие четкие контуры ($n = 28$): метастатический рак, муцинозный рак, нейроэндокринный рак, папиллярный рак, саркома, филоидная опухоль злокачественного типа, неспецифический рак в виде узла с четкими контурами, метастазы меланомы, лимфома Group 4 – solid formations with clear contours ($n = 28$): metaplastic cancer, mucinous cancer, neuroendocrine cancer, papillary cancer, sarcoma, phylloid tumor of a malignant type, nonspecific cancer in the form of a node with clear contours, melanoma metastases, lymphoma
Группа 2 – участки нарушения архитектоники ткани железы ($n = 35$): воспалительные изменения, локализованный фиброаденоматоз, пролиферативные изменения протоков, склерозирующий аденоз, фиброз Group 2 – areas of abnormal architectonics in gland tissue ($n = 35$): inflammatory changes, localized fibroadenomatosis, proliferative changes in the ducts, sclerosing adenosis, fibrosis	Группа 5 – солидные образования, имеющие нечеткие контуры ($n = 32$): неспецифический рак в виде узла с нечеткими контурами Group 5 – solid formations with fuzzy contours ($n = 32$): nonspecific cancer in the form of a node with fuzzy contours
Группа 3 – солидные образования, имеющие четкие контуры ($n = 67$): гранулема, папиллома, фиброаденома, фибролипوما, филоидная опухоль доброкачественного типа Group 3 – solid formations with clear contours ($n = 67$): granuloma, papilloma, fibroadenoma, fibrolipoma, benign phylloid tumor	Группа 6 – участки нарушения архитектоники ($n = 4$): протоковая карцинома <i>in situ</i> , тубулярный рак Group 6 – areas of impaired architectonics ($n = 4$): ductal carcinoma <i>in situ</i> , tubular carcinoma

Для расчета относительных частот встречаемости симптомов, вошедших в систему принятия диагностического решения, были учтены клинические данные и весь спектр мультипараметрических ультразвуковых признаков, включающих режимы серошкального В-режима, СЭГ и КУ.

С использованием Microsoft Excel 365 проведен первичный анализ данных 219 пациентов, включающий

расчет частоты встречаемости определенного количественного номинального показателя в каждой группе [6]: количество объектов в группе с данным конкретным значением критерия относительно общего количества объектов (менструальный статус, пальпируемость образования, мутация гена *BRACA 1, 2*; экзогенность, экоструктура, капсула, четкость контура, ровность контура, форма,

ориентация образования, васкуляризация образования при цветовом доплеровском картировании (ЦДК), локализация кровотока при ЦДК, эластотип; оценка васкуляризации патологических образований молочной железы в режиме КУ проводилась по классификации паттернов контрастирования [7] – CEUS (contrast-enhanced ultrasound) паттерн, тип кинетической кривой).

Для представления количественных данных в группах (возраст, размер образования, коэффициент жесткости (StR), показатели пиковой интенсивности (ПИ) и времени пиковой интенсивности (ВПИ)) проведен расчет квартилей для оценки распределения результатов: нижний квартиль Q_1 (25%), 50% квартиль Q_2 , который соответ-

ствует медиане, и верхний квартиль Q_3 (75%). Таким образом, для каждой группы определен числовой интервал от нижнего квартиля до верхнего квартиля, содержащий 50% объектов в группе [8]. Для поиска различий между группами использовался критерий Краскела – Уоллиса. Н-критерий Краскела – Уоллиса предназначен для оценки различий одновременно между тремя, четырьмя и более несвязанными выборками по уровню какого-либо признака. Для всех показателей p -уровень – меньше 0,05, следовательно, имеются статистически значимые различия. По результатам анализа составлена база данных принадлежности симптомов (их выделено 20) данному заболеванию, часть базы приведена в таблице 3.

Таблица 3. База данных принадлежности симптомов данной группе

Table 3. Database of symptoms pertain to the given group

	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	Группа 4 Group 4	Группа 5 Group 5	Группа 6 Group 6
Возраст, лет (Q_1 , Q_3) Age, years (Q_1 , Q_3)	(37; 50)	(37; 47)	(30; 45)	(54; 62)	(37; 57)	(42; 59)
Менструальный статус / menstrual status:						
1 – репродуктивный / reproductive	0,70	0,86	0,87	0,13	0,54	0,50
2 – менопауза / menopause	0,30	0,14	0,07	0,88	0,46	0,50
Пальпируемость образования: Palpability of lesion:						
1 – да / yes	0,75	0,89	0,63	0,25	0,38	0,99
2 – нет / no	0,25	0,11	0,37	0,75	0,62	0,01
Мутация гена BRACA 1,2: BRACA gene mutation 1,2:						
1 – да / yes	0,04	0,01	0,01	0,01	0,04	0,25
2 – нет / no	0,96	0,99	0,99	0,99	0,96	0,75
Размер УЗИ, мм, (Q_1 , Q_3) US size, mm (Q_1 , Q_3)	(9; 15)	(9; 15)	(11; 22)	(20; 41)	(12; 23)	(11; 14)
Эхогенность / echogenicity:						
1 – гипэхогенный / hypoechoic	0,63	0,90	0,92	0,97	0,90	0,97
2 – гетерозоногенный / heteroechoic	0,34	0,06	0,04	0,01	0,08	0,01
3 – анэхогенный / anechoic	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
4 – изоэхогенный / isoechoic	0,01	0,03	0,03	0,01	0,01	0,01
Эхоструктура / echostructure:						
1 – однородная / homogeneous	0,11	0,03	0,21	0,01	0,19	0,50
2 – неоднородная / heterogeneous	0,89	0,97	0,79	0,99	0,81	0,50
Капсула / capsule:						
1 – есть / yes	0,21	0,01	0,22	0,13	0,01	0,01
2 – нет / no	0,79	0,99	0,78	0,88	0,99	0,99
Четкость контура / outline clarity:						
1 – есть / yes	0,69	0,20	0,75	0,75	0,38	0,25
2 – нет / no	0,33	0,80	0,25	0,25	0,62	0,75

Математическая методика дифференциации диагноза в общем случае выбора между несколькими группами приведена в работе Н. Бейли [9]. На основании введенных значений программа вычисляет значение результирующего показателя симптоматики группы на основе свертки частных показателей по формуле Байеса, потом считает сумму значений результирующих показателей для всех групп. По определению вероятности производится подсчет вероятности отнесения данного пациента с заданными симптомами к конкретной группе как вычис-

ленное значение результирующего показателя симптоматики группы, деленное на сумму значений результирующих показателей всех групп.

Система поддержки принятия диагностического решения реализована средствами языка программирования с++ с использованием интегрированной среды разработки Microsoft Visual Studio, к системе разработано внешнее приложение, где для пациентки вводятся показатели ультразвуковой диагностики. Результат работы программы выводится в окне (рис. 1).

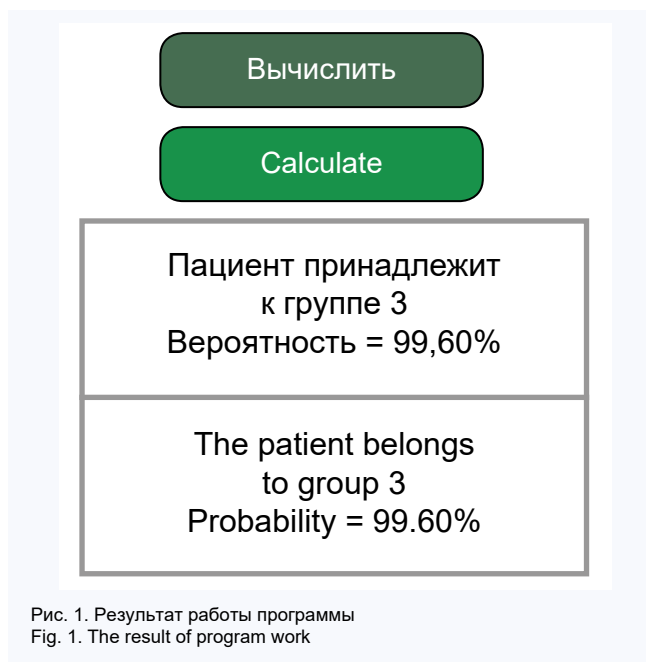


Рис. 1. Результат работы программы
Fig. 1. The result of program work

Результаты

В ходе исследования была определена диагностическая эффективность системы поддержки принятия врачебных решений, для этого система была протести-

рована на исходной базе из 277 пациенток. Диагностическая эффективность математического метода при определении злокачественности образования показала чувствительность – 90,8%, специфичность – 95,5%, прогностичность положительного результата – 88,5%, прогностичность отрицательного результата – 96,4%, точность – 94,2%. Диагностическая эффективность математического метода при отнесении образования к определенной группе диагнозов показала чувствительность – 84,2%, специфичность – 81,1%, прогностичность положительного результата – 62,7%, прогностичность отрицательного результата – 93,1%, точность – 81,9%. Результаты анализа свидетельствуют об эффективности предложенной системы в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований молочной железы.

Выводы

Предложенная система поддержки принятия диагностического решения на основании статистически значимых мультипараметрических ультразвуковых признаков имеет существенный потенциал для практического применения с целью повышения диагностической эффективности. Предложенная система поддержки принятия решения позволяет определить вероятность малигнизации, стандартизировать принятие решения в дифференциальной диагностике образований молочной железы и тем самым нивелировать оператор-зависимость ультразвукового метода.

Литература

1. Dietzel M., Baltzer P.A.T. How to use the Kaiser score as a clinical decision rule for diagnosis in multiparametric breast MRI: A pictorial essay. *Insights Imaging*. 2018;9(3):325–335. DOI: 10.1007/s13244-018-0611-8.
2. Li J., Guo L., Yin L., Fang H., Ye W., Zhao B. et al. Can different regions of interest influence the diagnosis of benign and malignant breast lesions using quantitative parameters of contrast-enhanced sonography? *Eur. J. Radiol.* 2018;108:1–6. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.09.005.
3. Cheng R., Li J., Ji L., Liu H., Zhu L. Comparison of the diagnostic efficacy between ultrasound elastography and magnetic resonance imaging for breast masses. *Exp. Ther. Med.* 2018;15(3):2519–2524. DOI: 10.3892/etm.2017.5674.
4. Itoh A., Ueno E., Tohno E., Kamma H., Takahashi H., Shiina T. et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology*. 2006;239(2):341–350. DOI: 10.1148/radiol.2391041676.
5. Бусько Е.А., Мищенко А.В., Семиглазов В.В. Определение порогового значения соноэластографического коэффициента жесткости

6. Гончарова А.В. Постановка предварительного медицинского диагноза на основе теории нечетких множеств с использованием меры Сугено. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия. 10. Прикладная математика. Информатика. Процессы управления*. 2019;15(4):529–543. DOI: 10.21638/11702/spbu10.2019.409.
7. Бусько Е.А. Паттерны контрастного ультразвукового исследования молочной железы. *Радиология – Практика*. 2017;(4):6–17.
8. Гончарова А.В., Аржаник А.А. Сравнение способов преобразования количественных данных в бинарные при предсказании рисков осложнений внебольничной пневмонии. Процессы управления и устойчивость: труды 51-й международной научной конференции аспирантов и студентов. 2020;7(1):148–152. URL: <https://dspace.spbu.ru/handle/11701/18515>.
9. Бейли Н. Математика в биологии и медицине. М.: Мир; 1970:327.

References

1. Dietzel M., Baltzer P.A.T. How to use the Kaiser score as a clinical decision rule for diagnosis in multiparametric breast MRI: A pictorial essay. *Insights Imaging*. 2018;9(3):325–335. DOI: 10.1007/s13244-018-0611-8.
2. Li J., Guo L., Yin L., Fang H., Ye W., Zhao B. et al. Can different regions of interest influence the diagnosis of benign and malignant breast lesions using quantitative parameters of contrast-enhanced sonography? *Eur. J. Radiol.* 2018;108:1–6. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.09.005.
3. Cheng R., Li J., Ji L., Liu H., Zhu L. Comparison of the diagnostic efficacy between ultrasound elastography and magnetic resonance imaging for breast masses. *Exp. Ther. Med.* 2018;15(3):2519–2524. DOI: 10.3892/etm.2017.5674.
4. Itoh A., Ueno E., Tohno E., Kamma H., Takahashi H., Shiina T. et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology*. 2006;239(2):341–350. DOI: 10.1148/radiol.2391041676.
5. Busko E.A., Mishchenko A.V., Semiglazov V.V. Determination of the

- threshold value of the sonoelastographic stiffness coefficient in the differential diagnosis of benign and malignant breast masses. *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin*. 2013;(1):112–115 (In Russ.).
6. Goncharova A.B. Preliminary medical diagnostics based on the fuzzy sets theory using the Sugeno measure. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta. Seriya 10. Prikladnaya matematika. Informatika. Protcessy Upravleniya*. 2019;15(4):529–543 (In Russ.). DOI: 10.21638/11702/spbu10.2019.409.
7. Busko E.A. Patterns of breast contrast enhanced ultrasound. *Radiology – Practice*. 2017;(4):6–17 (In Russ.).
8. Goncharova A.B., Arzhanik A.A. Comparison of methods for converting quantitative data into binary data in predicting the risks of complications of community-acquired pneumonia. Management processes and sustainability: proceedings of the 51st international scientific conference of postgraduates and students. 2020;7(1):148–152 (In Russ.). URL: <https://dspace.spbu.ru/handle/11701/18515>.
9. Bejjii N. Mathematics in biology and medicine. Moscow: Mir; 1970:327 (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Гончарова А.Б. – вклад в концепцию и дизайн исследования с точки зрения математики, получение и анализ данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Бусько Е.А. – вклад в концепцию и дизайн исследования с точки зрения медицины, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Сведения об авторах

Гончарова Анастасия Борисовна, канд. физ.-мат. наук, старший преподаватель, кафедра теории систем управления электрофизической аппаратурой, факультет прикладной математики – процессов управления, Санкт-Петербургский государственный университет. ORCID 0000-0002-7980-1657.

E-mail: a.goncharova@spbu.ru.

Бусько Екатерина Александровна, канд. мед. наук, доцент НК и ОЦ «Лучевая диагностика и ядерная медицина», медицинский факультет, Санкт-Петербургский государственный университет; старший научный сотрудник, научное отделение диагностической и интервенционной радиологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-0940-6491.

E-mail: katrn@mail.ru.

 **Бусько Екатерина Александровна**, e-mail: katrn@mail.ru.

Information on author contributions

Goncharova A.B. – contribution to the concept and design of the study in terms of mathematics, research data acquisition and analysis, writing the article, revision of the manuscript, approval of the final version for publication, and full responsibility for the content.

Busko E.A. – contribution to the concept and design of the study from a medical point of view, writing the article, revision of the manuscript, approval of the final version for publication, and full responsibility for the content.

Information about the authors

Anastasiya B. Goncharova, Cand. Sci. (Physics & Mathematics), Senior Lecturer, Department of Theory of Electrophysical Equipment Control System, Faculty of Applied Mathematics – Control Processes, Saint Petersburg State University. ORCID 0000-0002-7980-1657.

E-mail: a.goncharova@spbu.ru.

Ekaterina A. Busko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Clinical Research and Education Center 'Diagnostic Radiology and Nuclear Medicine', Faculty of Medicine, Saint-Petersburg State University; Senior Research Scientist, Research Department of Diagnostic and Interventional Radiology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov. ORCID 0000-0002-0940-6491.

E-mail: katrn@mail.ru.

 **Ekaterina A. Busko**, e-mail: katrn@mail.ru.

Received October 04, 2020

Поступила 04.10.2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-143-149>

УДК 618.14-037:004.032.26

Прогнозирование различных форм эндометриоза с применением искусственных нейронных сетей

Н.Г. Сазонова, Т.А. Макаренко, А.Н. Наркевич

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации,
660022, Российская Федерация, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Аннотация

Введение. Эндометриоз является трудно диагностируемой патологией, что связано с разнообразием клинической картины заболевания, а также отсутствием высокоточных маркеров, необходимых для быстрой, неинвазивной диагностики и назначения патогенетически обоснованного своевременного лечения заболевания.

Цель работы: разработка компьютерной системы, позволяющей оценить вероятность наличия у женщин эндометриоза различных локализаций, на основе математического аппарата искусственных нейронных сетей.

Материал и методы. Построение математических моделей нейронной сети и их тестирование проводилось на основе данных о 110 пациентках с заранее морфологически подтвержденным эндометриозом, которые были разделены на обучающую и тестовую выборки. Построение моделей осуществлялось на основе анамнестических данных, результатов протеомного и иммуноферментного анализов плазмы крови.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования были построены четыре математические модели нейронной сети, осуществляющие прогнозирование наличия или отсутствия у женщины эндометриоза, а также локализации в случае его наличия. На основе данных математических моделей была разработана компьютерная система Differential diagnosis of endometriosis, позволяющая оценить вероятность наличия у пациентки эндометриоза и его локализации на основании данных, полученных в результате обучения нейронных сетей.

Заключение. Разработанная компьютерная диагностическая система позволяет на основании сведений о пациентке и результатах ее обследования прогнозировать наличие у нее эндометриоза, а также его локализации с вероятностью более 80% в зависимости от прогнозируемой локализации. Данная система может применяться при осуществлении дифференциальной диагностики эндометриоза с другими заболеваниями репродуктивной системы женщин, а также для дифференциальной диагностики различных локализаций эндометриоза.

Ключевые слова:	эндометриоз, аденомиоз, эндометриоз яичников, перитонеальный эндометриоз, искусственные нейронные сети.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 71 от 28.09.2016 г.).
Для цитирования:	Сазонова Н.Г., Макаренко Т.А., Наркевич А.Н. Прогнозирование различных форм эндометриоза с применением искусственных нейронных сетей. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(4):143–149. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-143-149 .

Predicting various forms of endometriosis using artificial neural networks

Nina G. Sazonova, Tatyana A. Makarenko, Artem N. Narkevich

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky,
1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

Abstract

Introduction. Endometriosis is a difficult-to-diagnose pathology due to the diversity of clinical manifestations and the lack of high-precision markers necessary for rapid noninvasive diagnosis and timely administration of pathogenetically justified treatment.

The aim of this work was to develop a computer system that allows us to assess the probability of endometriosis with various localizations in women, based on artificial neural networks.

Material and Methods. The neural network mathematical models were constructed and tested based on data from 110 patients with morphologically pre-confirmed endometriosis. Patients were divided into training and test samples. The models were built based on anamnestic data and results of proteomic and enzyme immunoassays in blood plasma samples.

Results and Discussion. In the course of the study, four mathematical models of neural networks were constructed to predict the presence or absence of endometriosis in a woman and its localization if present. Based on these mathematical models, a computer system “Differential diagnosis of endometriosis” was developed. This system allowed to assess the probability and localization of endometriosis in a patient based on parameters obtained as a result of neural network training.

Conclusion. The developed computer diagnostic system allowed predicting the presence of endometriosis and its localization with a probability over 80%, depending on the predicted localization, based on data about the patient and the results of her examination. This system may be used for differential diagnosis of endometriosis from other diseases of the female reproductive system, as well as for differential diagnosis of various endometriosis localizations.

Keywords:	endometriosis, adenomyosis, ovarian endometriosis, peritoneal endometriosis, artificial neural networks.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the Krasnoyarsk state medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky (protocol No. 71 from 28.09.16).
For citation:	Sazonova N.G., Makarenko T.A., Narkevich A.N. Predicting various forms of endometriosis using artificial neural networks. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(4):143–149. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-143-149 .

Эндометриоз – это гинекологическое заболевание с высокой распространенностью среди женщин репродуктивного возраста [1–3], которым во всем мире болеют от 6 до 15% женщин [4–6].

Эндометриоз является трудно диагностируемой патологией, что связано с разнообразием клинической картины заболевания [7, 8], а также отсутствием высокоточных маркеров, необходимых для быстрой, неинвазивной диагностики и назначения патогенетически обоснованного своевременного лечения заболевания [9]. Кроме того, на сегодняшний момент выделяют как минимум четыре формы эндометриоза: аденомиоз, эндометриоз яичников, поверхностный эндометриоз брюшины малого таза и глубокий инфильтративный эндометриоз [10]. Эти формы заболевания имеют особенности клинической картины, диагностики и лечебной тактики.

В литературе описаны многочисленные исследования с определением чувствительности и специфич-

ности различных потенциальных молекул, а также комбинации последних для неинвазивной диагностики эндометриоза, однако ни одна из них не отвечает необходимым требованиям и не позволяет своевременно диагностировать эндометриоз и определить его локализацию [11]. В настоящее время в качестве биомаркера эндометриоза используется гликопротеин СА-125 крови. Однако известно, что этот гликопротеин не является специфичным только лишь для эндометриозного поражения [11, 12] и не позволяет предположить локализацию заболевания. В связи с этим создание новых инструментов для неинвазивной диагностики эндометриоза и его локализаций является актуальной задачей в современных условиях.

Цель работы: разработка компьютерной системы, позволяющей оценить вероятность наличия у женщин эндометриоза различных локализаций, на основе математического аппарата искусственных нейронных сетей.

Материал и методы

Исследование соответствует этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.06.2003 г. № 266, и было одобрено локальным этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 71 от 28 сентября 2016 г.).

Построение математических моделей нейронной сети и их тестирование проводилось на основе данных о 80 пациентках с заранее морфологически подтвержденным эндометриозом различной локализации, а также 30 пациентках с достоверно установленным отсутствием эндометриоза.

В ходе исследования осуществлялось построение четырех математических моделей нейронной сети: для прогнозирования наличия эндометриоза в целом, а также для прогнозирования его различных локализаций – аденомиоза, эндометриоза яичников и перитонеального эндометриоза. Характеристика пациенток по наличию эндометриоза, а также его отдельных локализаций представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика пациенток по наличию эндометриоза, а также его отдельных локализаций
Table 1. Characteristics of patients by the presence and individual localizations of endometriosis

Наличие или отсутствие заболевания Presence or absence of the disease	Обучающая выборка Training sample, <i>n</i> = 77	Тестовая выборка Testing sample, <i>n</i> = 33	Всего Total, <i>n</i> = 110
Отсутствие эндометриоза, абс. (%) The absence of endometriosis, abs. (%)	21 (27,3%)	9 (27,3%)	30 (27,3%)
Эндометриоз, абс. (%), в т. ч.: Endometriosis, abs. (%), including:	56 (72,7%)	24 (72,7%)	80 (72,7%)
аденомиоз / adenomyosis	19 (33,9%)	8 (33,3%)	27 (33,8%)
эндометриоз яичников ovarian endometriosis	21 (37,5%)	9 (37,5%)	30 (37,5%)
перитонеальный эндометриоз peritoneal endometriosis	16 (28,6%)	7 (29,2%)	23 (28,7%)

Ввиду отсутствия у части пациентов различных лабораторных и клинических данных обучение каждой нейронной сети осуществлялось на показателях различного числа пациенток. Однако общая численность пациенток, включенных в исследование, составила 110 человек.

На первой итерации обучения нейронной сети использовались параметры, включающие жалобы, наличие беременностей в анамнезе и их исход, оперативные вмешательства в анамнезе, медикаментозное лечение до оперативного вмешательства, длительность заболевания, наличие сопутствующей гинекологической патологии, а также данные, полученные при протеомном и иммуноферментном анализе плазмы крови.

На первой итерации использовалось 102 параметра пациенток. После каждой итерации проводился анализ важности входных параметров, по результатам которого наименее важный параметр исключался из обучения на следующей итерации. Таким образом, на последней итерации обучения модели в качестве входного признака использовался один параметр, имеющий наибольшую значимость для прогнозирования. В качестве окончательных моделей для прогнозирования выбирались модели, имеющие наибольшее качество прогнозирования и наименьшее число входных параметров пациенток.

Качество классификации (прогнозирования) оценивалось с помощью расчета показателей чувствительности, специфичности и точности с определением их 95% доверительного интервала.

Результаты и обсуждение

В процессе проведения исследования были построены четыре математические модели искусственной нейронной сети прямого распространения, позволяющие на основании данных о пациентках и результатах их обследования прогнозировать наличие или отсутствие у них эндометриоза, а также предположить его локализацию.

В качестве модели нейронной сети для прогнозирования наличия эндометриоза была выбрана модель, имеющая следующую топологию: входной слой – 9 нейронов, скрытый слой – 4 нейрона, выходной слой – 2 нейрона; для прогнозирования аденомиоза и перитонеального эндометриоза выбранные нейронные сети имели следующую топологию: входной слой – 12 нейронов, скрытый слой – 3 нейрона, выходной слой – 2 нейрона; для прогнозирования эндометриоза яичников: входной слой – 10 нейронов, скрытый слой – 3 нейрона, выходной слой – 2 нейрона. Во всех четырех моделях в качестве функции активации скрытых нейронов была выбрана функция гиперболический тангенс, выходных нейронов – Softmax.

После обучения нейронных сетей на обучающей выборке (табл. 2) данные математические модели были протестированы на тестовой выборке (табл. 3), в которую включены пациентки, не входящие в обучающую выборку.

Из данных, приведенных в таблицах 2 и 3, следует, что ошибка прогноза наличия у пациентки эндометриоза и его локализаций на обучающей выборке составила 0%, на тестовой выборке – 0%. Таким образом, общая ошибка прогноза наличия у пациентки эндометриоза и его локализаций составляет 0%.

Таблица 2. Результаты работы построенных математических моделей нейронной сети на обучающей выборке

Table 2. The results of built mathematical models of neural network in the training sample

Гистологически установленный диагноз Histologically established diagnosis		Совпадение прогнозируемого и гистологического диагнозов Coincidence of the predicted and histological diagnoses		Доля правильного прогноза, % Percentage of correct prediction, %
		Да Yes	Нет No	
Эндометриоз Endometriosis	Да Yes	56	0	100,0
	Нет No	0	21	100,0
Аденомиоз Adenomyosis	Да Yes	19	0	100,0
	Нет No	0	50	100,0
Эндометриоз яичников Ovarian endometriosis	Да Yes	21	0	100,0
	Нет No	0	42	100,0
Наружный перитонеальный эндометриоз External peritoneal endometriosis	Да Yes	16	0	100,0
	Нет No	0	39	100,0

Таблица 3. Результаты работы построенных математических моделей нейронной сети на тестовой выборке

Table 3. The results of built mathematical models of neural network in the test sample

Гистологически установленный диагноз Histologically established diagnosis		Совпадение прогнозируемого и гистологического диагнозов Coincidence of the predicted and histological diagnoses		Доля правильного прогноза, % Percentage of correct forecast, %
		Да Yes	Нет No	
Эндометриоз Endometriosis	Да Yes	24	0	100,0
	Нет No	0	9	100,0
Аденомиоз Adenomyosis	Да Yes	8	0	100,0
	Нет No	0	12	100,0
Эндометриоз яичников Ovarian endometriosis	Да Yes	9	0	100,0
	Нет No	0	17	100,0
Наружный перитонеальный эндометриоз External peritoneal endometriosis	Да Yes	7	0	100,0
	Нет No	0	27	100,0

На основе данных математических моделей была разработана компьютерная система Differential diagnosis of endometriosis, которая позволяет оценить вероятность наличия у пациенток эндометриоза и его локализаций на основании параметров, которые являются важными по результатам обучения нейронных сетей. Стартовое окно программы представлено на рисунке 1.

Стартовое окно позволяет вводить такие данные о пациентке, как возраст, жалобы (жалобы на обильную менструацию, жалобы на болезненную менструацию, бесплодие), анамнез (наличие диагностического выскабливания полости матки, энуклеации кисты яичника, апоплексии яичника), данные протеомного анализа плазмы крови (повышение альфа-1-антихимотрипсина, повышение альфа-2-антиплазмина, повышение компонента 1, подкомпонента S, повышение фибронектина, повышение аполипопротеина E, снижение дизентегрина

и металлопротеиназы с мотивами тромбоспондина-5, повышение актина цитоплазматического 1, снижение гистидинобогатенного гликопротеина, повышение кератина тип II цитоскелетного 1, снижение аполипопротеина C-1), показатели иммуноферментного анализа плазмы крови (Fas-L), которые необходимы для работы нейросетевой модели. После ввода данных о пациентке и нажатия кнопки «Расчет» рассчитываются риски наличия у пациентки эндометриоза, аденомиоза, эндометриоза яичников и наружного перитонеального эндометриоза. Если риск эндометриоза, аденомиоза, эндометриоза яичников или наружного перитонеального эндометриоза составляет менее 50%, констатируется отсутствие соответственно каждого из диагнозов (рис. 2). Если риск эндометриоза, аденомиоза, эндометриоза яичников или наружного перитонеального эндометриоза составляет 50% и более, констатируется наличие соответственно каждого из диагнозов (рис. 3).

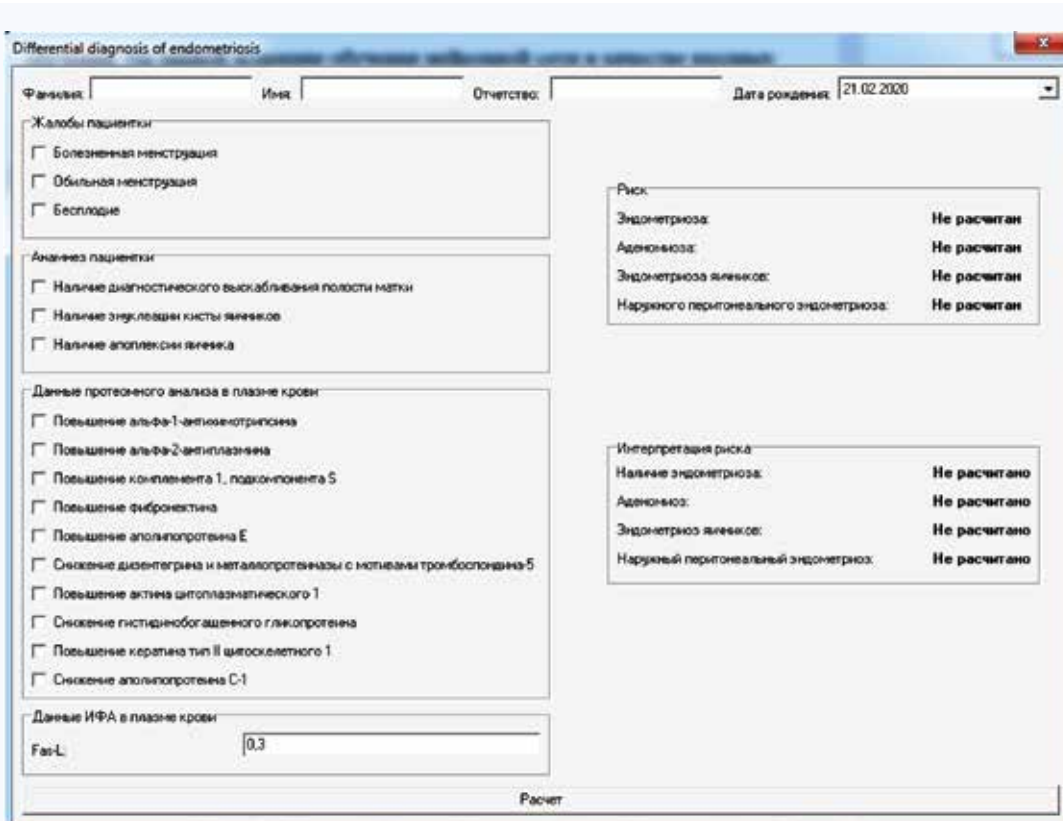


Рис. 1. Стартовое окно программы Differential diagnosis of endometriosis
Fig. 1. Start window of the "Differential diagnosis of endometriosis" software

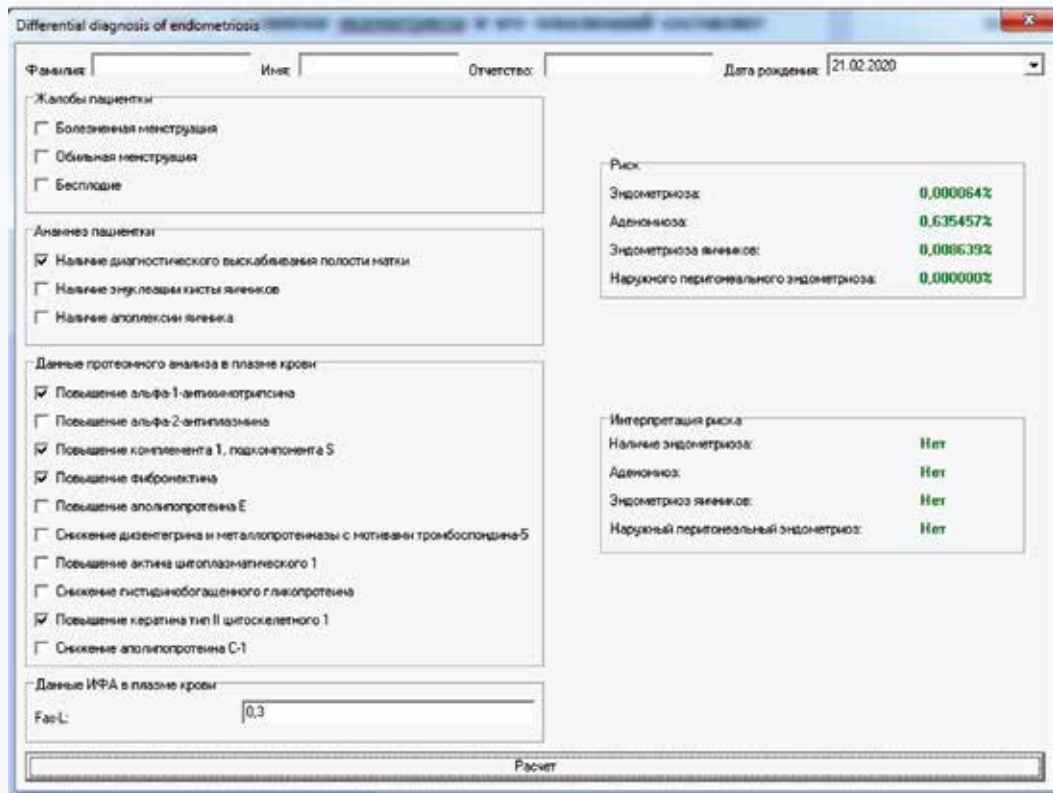


Рис. 2. Окно программы Differential diagnosis of endometriosis с констатацией отсутствия эндометриоза, аденомиоза, эндометриоза яичников и наружного перитонеального эндометриоза
Fig. 2. Window of "Differential diagnosis of endometriosis" software with a statement on the absence of endometriosis, adenomyosis, ovarian endometriosis, and external peritoneal endometriosis

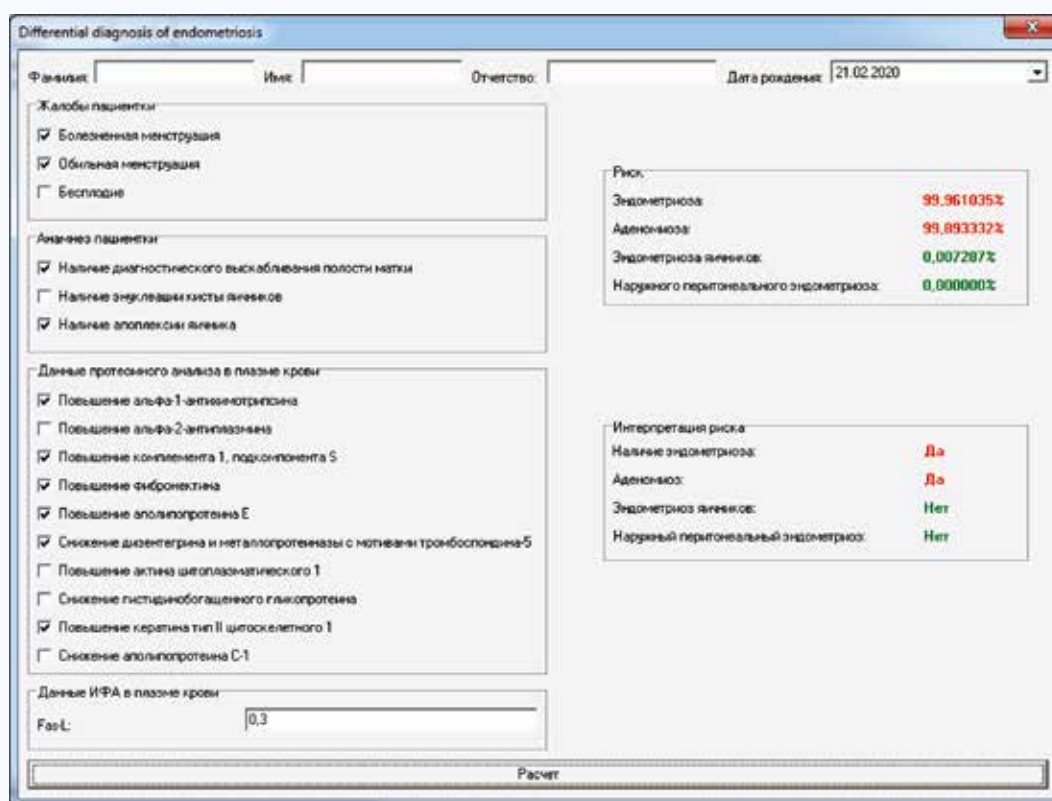


Рис. 3. Окно программы Differential diagnosis of endometriosis с констатацией наличия эндометриоза и аденомиоза, а также отсутствия эндометриоза яичников и наружного перитонеального эндометриоза
Fig. 3. Window of "Differential diagnosis of endometriosis" software with a statement on the presence of endometriosis and adenomyosis, as well as the absence of ovarian endometriosis and external peritoneal endometriosis

Оценка качества работы разработанной программы Differential diagnosis of endometriosis показала, что чувствительность, специфичность, и точность прогнозирования эндометриоза составила соответственно 100,0 [95,4; 100,0]%, 100,0 [70,1; 100,0]%, 100,0 [96,9; 100,0]%, прогнозирования аденомиоза – соответственно 100,0 [87,5; 100,0]%, 100,0 [94,2; 100,0]%, 100,0 [96,9; 100,0]%, прогнозирования эндометриоза яичников – соответственно 100,0 [88,6; 100,0]%, 100,0 [93,9; 100,0]%, 100,0 [96,9; 100,0]%, прогнозирования наружного перитонеального эндометриоза – соответственно 100,0 [85,7; 100,0]%, 100,0 [94,5; 100,0]%, 100,0 [96,9; 100,0]%. Наличие 100% значений показателей точности, чувствительности и специфичности может быть обусловлено незначительным объемом выборки. В связи с этим, учитывая нижние границы 95% доверительных интервалов указанных показателей, можно констатировать, что в зависимости от локализа-

ции эндометриоза чувствительность, специфичность и точность прогнозирования составляют порядка 80–90%.

Заключение

Таким образом, разработанная компьютерная диагностическая система Differential diagnosis of endometriosis, основу которой составляют четыре обученные математические модели искусственных нейронных сетей, позволяет на основании данных о пациентке и результатах ее обследования прогнозировать наличие у нее эндометриоза, а также его локализации с вероятностью более 80% в зависимости от прогнозируемой локализации.

Данная система может применяться при осуществлении дифференциальной диагностики эндометриоза с другими заболеваниями репродуктивной системы женщин, а также для дифференциальной диагностики различных локализаций эндометриоза.

Литература

1. Дамиров М.М. Современная тактика ведения больных с аденомиозом: практическое руководство. М.: БИНОМ; 2015:112.
2. Bratila E., Comandaru D.-E., Coreleuca C., Cirstoiu M., Bohiltea R., Mehedintu C. et al. Gastrointestinal symptoms in endometriosis correlated with the disease stage. In: Proceedings XXXVI National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Bologna, Filodiritto Publisher; 2016:66–70.
3. Сивова Е.Н., Пашов А.И., Букреев А.В., Фокина А.П. Некоторые вопросы этиологии и патогенеза пролиферативных процессов эндометрия. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015;(1):16–22.
4. Moga M.A., Balan A., Dimienescu O.G., Burtea V., Dragomir R.M., Anastasiu V.C. Circulating miRNAs as biomarkers for endometriosis and endometriosis-related ovarian cancer – An overview. *J. Clin. Med.* 2019;8(5):735. DOI: 10.3390/jcm8050735.
5. Warren L.A., Shih A., Renteira S.M., Seckin T., Blau B., Simpfendorfer K. et al. Analysis of menstrual effluent: diagnostic potential for endometriosis. *Mol. Med.* 2018;24(1):1. DOI: 10.1186/s10020-018-0009-6.
6. Esmailzadeh S., Mirabi P., Basirat Z., Zeinalzadeh M., Khafri S. Association between endometriosis and hyperprolactinemia in infertile women. *Iran. J. Reprod. Med.* 2015;13(3):155–160.
7. Argawal S.K., Chapron C., Giudice L.C., Laufer M.R., Lyland N., Missmer S.A. et al. Clinical diagnosis of endometriosis: A call to action. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019;220(4):354.e1–354.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.12.039.
8. Patel B.G., Lenk E.E., Lebovic D.I., Shu Y., Yu J., Taylor R.N. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between endocrine and inflammatory

- pathways. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018;50:50–60. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.006.
9. Irungu S., Mavrelou D., Worthington J., Blyuss O., Saridogan E., Timms J.F. Discovery of non-invasive biomarkers for the diagnosis of endometriosis. *Clinical Proteomics.* 2019;16:14. DOI: 10.1186/s12014-019-9235-3.
 10. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз: различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор; 2017:615.
 11. Anastasiu C.V., Moga M.A., Neculau E.A., Balan A., Scarneci I., Dragomir R.M. et al. Biomarkers for the noninvasive diagnosis of endometriosis: state of the art and future perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(5):1750. DOI: 10.3390/ijms21051750.
 12. Красильникова Л.В. Эндометриоз: морфологические аспекты, диагностика, современная терапевтическая тактика. *Современные проблемы науки и образования.* 2015;(5). URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22517> (дата обращения: 17.06.2020).

References

1. Damirov M.M. Modern management tactics for patients with adenomyosis: a practical guide. Moscow: BINOM; 2015:112 (In Russ.).
2. Bratila E., Comandau D.-E., Coreleuca C., Cirstoiu M., Bohiltea R., Mehedintu C. et al. Gastrointestinal symptoms in endometriosis correlated with the disease stage. In: Proceedings XXXVI National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Bologna, Filodiritto Publisher; 2016:66–70.
3. Sivova E.N., Pashov A.I., Bukreev A.V., Fokina A.P. Some questions of etiology and pathogenesis of endometrial proliferative processes. *Siberian Medical Review.* 2015;(1):16–22 (In Russ.).
4. Moga M.A., Balan A., Dimienescu O.G., Burtea V., Dragomir R.M., Anastasiu V.C. Circulating miRNAs as biomarkers for endometriosis and endometriosis-related ovarian cancer – An overview. *J. Clin. Med.* 2019;8(5):735. DOI: 10.3390/jcm8050735.
5. Warren L.A., Shih A., Renteira S.M., Seckin T., Blau B., Simpfordorfer K. et al. Analysis of menstrual effluent: diagnostic potential for endometriosis. *Mol. Med.* 2018;24(1):1. DOI: 10.1186/s10020-018-0009-6.
6. Esmailzadeh S., Mirabi P., Basirat Z., Zeinalzadeh M., Khafri S. Association between endometriosis and hyperprolactinemia in infertile women. *Iran. J. Reprod. Med.* 2015;13(3):155–160.
7. Argawal S.K., Chapron C., Giudice L.C., Laufer M.R., Lyland N., Missmer S.A. et al. Clinical diagnosis of endometriosis: A call to action. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019;220(4):354.e1–354.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.12.039.
8. Patel B.G., Lenk E.E., Lebovic D.I., Shu Y., Yu J., Taylor R.N. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between endocrine and inflammatory pathways. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018;50:50–60. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.006.
9. Irungu S., Mavrelou D., Worthington J., Blyuss O., Saridogan E., Timms J.F. Discovery of non-invasive biomarkers for the diagnosis of endometriosis. *Clinical Proteomics.* 2019;16:14. DOI: 10.1186/s12014-019-9235-3.
10. Yarmolinskaya M.I., Aylamazyan E.K. Genital endometriosis: various facets of the problem. Saint-Petersburg: Eko-Vektor; 2017:615 (In Russ.).
11. Anastasiu C.V., Moga M.A., Neculau E.A., Balan A., Scarneci I., Dragomir R.M. et al. Biomarkers for the noninvasive diagnosis of endometriosis: state of the art and future perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(5):1750. DOI: 10.3390/ijms21051750.
12. Krasilnikova L.V. Endometriosis: morphological aspects, diagnostics, modern therapeutic tactics. *Modern Problems of Science and Education.* 2015;(5) (In Russ.). URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22517> (available from: 17.06.2020).

Информация о вкладе авторов

Сазонова Н.Г., Макаренко Т.А. предложили концепцию исследования и разработали его протокол, организовали сбор данных.

Наркевич А.Н. провел построение математических моделей и оценку их качества.

Сазонова Н.Г., Макаренко Т.А., Наркевич А.Н. анализировали и интерпретировали данные.

Сазонова Н.Г. написала первую версию рукописи.

Макаренко Т.А., Наркевич А.Н. внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Сазонова Нина Геннадьевна, аспирант, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5219-6450.

E-mail: sazonovang@list.ru.

Макаренко Татьяна Александровна, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой оперативной гинекологии, Институт последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2899-8103.

E-mail: makarenko7777@yandex.ru.

Наркевич Артем Николаевич, канд. мед. наук, доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией медицинской кибернетики и управления в здравоохранении, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-1489-5058.

E-mail: narkevichart@gmail.com.

 Наркевич Артем Николаевич, e-mail: narkevichart@gmail.com.

Information on author contributions

Sazonova N.G. and Makarenko T.A. proposed the concept of the study and developed its protocol, organized data collection.

Narkevich A.N. conducted the construction of mathematical models and assessed their quality.

Sazonova N.G., Makarenko T.A. and Narkevich A.N. analyzed and interpreted the data.

Sazonova N.G. wrote the first version of the manuscript.

Makarenko T.A. and Narkevich A.N. contributed to the revision of the original version of the manuscript.

All authors have given their final consent to submit the manuscript and have agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and integrity.

Information about the authors

Nina G. Sazonova, Postgraduate Student, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. ORCID 0000-0002-5219-6450.

E-mail: sazonovang@list.ru.

Tatyana A. Makarenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Operative Gynecology, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. ORCID 0000-0002-2899-8103.

E-mail: makarenko7777@yandex.ru.

Artem N. Narkevich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Research Laboratory of Medical Cybernetics and Management in Healthcare, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. ORCID 0000-0002-1489-5058.

E-mail: narkevichart@gmail.com.

 Artem N. Narkevich, e-mail: narkevichart@gmail.com.

Received May 06, 2020

Поступила 06.05.2020



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-150-160>

УДК 61:005.963:004.771

Разработка компьютерного методического обеспечения повышения квалификации врачей с удаленным доступом

С.И. Карась^{1, 2}, С.О. Колганов³, С.Б. Кочетков³, Е.В. Гракова¹,
М.В. Балахонова², В.В. Дацюк³, Г.К. Ноздрин³, М.В. Сергеев³,
Е.С. Касинская³, Э.Э. Кара-Сал⁴, М.Б. Аржаник², Е.А. Габелко²,
А.Р. Титова²

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

³ ООО «Элекард-Мед», 634055, Российская Федерация, Томск, пр. Развития, 3

⁴ Национальный исследовательский Томский политехнический университет, 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 30

Аннотация

Цель работы: формулировка методологии разработки интерактивных виртуальных компьютерных симуляций (ВКС) с рейтинговой оценкой решений обучающихся и возможностью удаленного доступа.

Материал и методы. Методы инженерии знаний применялись для извлечения и формализации экспертных знаний о структуре, важности и релевантности клинико-диагностических сведений. Материалами для создания ВКС служили тексты из архивных историй болезни, лабораторные данные, мультимедийные результаты инструментальных методов исследования. Для обеспечения удаленного доступа применена сетевая трехуровневая архитектура, организационно выраженная тремя компонентами: клиент, слой бизнес-логики, слой данных. Программная коммуникация обеспечивается Web-протоколами; инфраструктурно система представлена микросервисами.

Результаты. После экспертного анализа и выявления диагностически и прогностически значимой информации была проведена ее формализация и структуризация, определена модель предметной области, выделены агрегаты и связи между ними, спроектированы программные и пользовательские интерфейсы доступа. Возможные решения обучающихся представлены в виде интерактивных справочников. Артефакты работы пользователя сохраняются в хранилище, представленном модулем работы с файловой системой сервера и объектно-реляционной системой управления базами данных. Каждый модуль задачи содержит статичные и интерактивные блоки информации. Назначение статичных блоков – предоставление обучающимся необходимых сведений для принятия клинико-диагностических решений. Интерактивные блоки предоставляют возможность выбора одного/нескольких вариантов решений из списка. Последовательность дальнейшего предъявления и контент информации определяются ответами обучающегося на вопросы интерактивного блока. Компетенции принятия решений обучающимися оцениваются с помощью балльно-рейтинговой системы. Итоговый персональный рейтинг рассчитывается как произведение всех коэффициентов, связанных с принятыми обучающимся решениями. Этот подход обеспечивает интеграцию рейтинговой системы с траекторией прохождения клинико-диагностической задачи (КДЗ), выбранной обучающимся.

Заключение. Разработанные в данном исследовании дистанционные образовательные технологии для клинических дисциплин достаточно новы и инновационны. Для совершенствования методического обеспечения дистанционного повышения клинической квалификации ведется разработка репозитория ВКС.

Карась Сергей Иосифович, e-mail: ksi@cardio-tomsk.ru.

Ключевые слова:	виртуальный пациент, компьютерные симуляции, дистанционное образование, рейтинговая система, репозиторий, мультимедиа, клинико-диагностические задачи, ситуационные задачи.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	проект поддержан Российским фондом фундаментальных исследований (грант 19-013-00231).
Для цитирования:	Карась С.И., Колганов С.О., Кочетков С.Б., Гракова Е.В., Балахонова М.В., Дацук В.В., Ноздрин Г.К., Сергеев М.В., Касинская Е.С., Кара-Сал Э.Э., Аржаник М.Б., Габелко Е.А., Титова А.Р. Разработка компьютерного методического обеспечения повышения квалификации врачей с удаленным доступом. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(4):150–160. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-150-160 .

Development of computer-based methodology for remote advanced training of medical doctors

Sergey I. Karas^{1,2}, Sergey O. Kolganov³, Sergey B. Kochetkov³,
 Elena V. Grakova¹, Maria V. Balakhonova², Valery V. Datsyuk³,
 Georgy K. Nozdrin³, Mikhail V. Sergeev³, Ekaterina S. Kasinskaya³,
 Eres E. Kara-Sal⁴, Marina B. Arzhanik², Ekaterina A. Gabelko², Arina R. Titova²

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Siberian State Medical University, 2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

³ JSC "ElecCard-Med", 3, pr. Razvitiya, Tomsk, 634055, Russian Federation

⁴ National Research Tomsk Polytechnic University, 30, Lenina ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Aim. To formulate the methodology for developing the interactive virtual computer simulations with a rating assessment of trainees' decisions and the capability of remote access.

Material and Methods. The methods of knowledge engineering were used to extract and formalize expert knowledge about the structure, significance, and relevance of clinical diagnostic information. The materials for creating virtual computer simulations were based on texts from the archival medical records, laboratory data, and multimedia results of instrumental methods of study. A three-tier network architecture was applied to provide the capabilities of remote access. It was organizationally represented by three components: a client layer, a business logic layer, and a data layer. Data transfer was provided by the Web protocols while microservices represented the infrastructure.

Results. The information was formalized and structured after expert analysis and identification of significant diagnostic and prognostic data. The process included defining the domain model, identifying the aggregates and connections between them, and designing software and user interfaces. Possible solutions for trainees are now presented in the form of interactive reference lists. The artifacts of the user's work are saved in the storage represented by the module for working with the server file system and the object-relational database management system. Each task module contains static and interactive blocks of information. The purpose of static blocks is to provide trainees with the necessary information for making clinical and diagnostic decisions. The interactive blocks allow selecting one or more solutions from the list. The content and sequence of further information presentation are determined by the trainees' answers to the questions of an interactive block. Trainees' decision-making competencies are evaluated using the rating system. The final personal rating is calculated as a multiplication of all coefficients related to the trainees' decisions. This approach integrates a rating system with the trajectory chosen by the trainee for task completion.

Conclusions. The distance learning technologies, developed for clinical disciplines in this study, are quite new and innovative. The repository of virtual computer simulations is under development to improve the methodological support of remote clinical training.

Keywords:	virtual patient, computer simulation, distance learning, rating system, repository, multimedia, clinical diagnostic tasks, situational tasks.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the project is supported by the Russian Foundation for basic research (grant 19-013-00231).
For citation:	Karas S.I., Kolganov S.O., Kochetkov S.B., Grakova E.V., Balakhonova M.V., Datsyuk V.V., Nozdrin G.K., Sergeev M.V., Kasinskaya E.S., Kara-Sal E.E., Arzhanik M.B., Gabelko E.A., Titova A.R. Development of computer-based methodology for remote advanced training of medical doctors. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(4):150–160. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-150-160 .

Введение

Участие студентов наряду с преподавателем в лечебно-диагностическом процессе пациентов в России всегда было практико-ориентированной составной частью медицинского образования – как вузовского, так и последипломного. В ходе практических занятий обучающиеся развивают свое клиническое мышление, вырабатывают гипотезы об этиологии и патогенетических механизмах заболевания пациента и проверяют их. Формулировка проблемы и ее анализ, а также прогнозирование вариантов дальнейшего течения патологического процесса исключительно важны для выработки клинического мышления [1].

Включение пациентов в этот процесс чревато рисками в отношении реального больного, особенно в условиях страховой медицины. Кроме того, педагогический процесс отличается от обычного лечения пациента. Компетенции обучающихся должны формироваться и проверяться в повторяющихся стандартных ситуациях, чего в реальной клинике добиться крайне сложно. Традиционно в подготовке врачей применялись модели клинических ситуаций – клиничко-диагностические задачи (КДЗ), включающие информацию о ситуации и требующие этапных решений обучающихся. Количественная оценка правильности/эффективности решений обучающихся, как правило, производилась педагогом на основе субъективных критериев.

Все эти образовательные технологии применялись и применяются offline, однако в условиях пандемии COVID-19 дистанционные способы осуществления бизнес-процессов стали особенно актуальны. Это в полной мере касается формирования клиничко-диагностических компетенций студентов в рамках высшего медицинского образования и повышения квалификации врачей.

В мировой практике есть опыт разработки формата компьютерных симуляций, используемых для развития клинического мышления и проверки навыков принятия решений. В частности, речь идет о виртуальных пациентах, т. е. об образовательной технологии, основанной на симуляции сценариев диагностики и лечения пациентов или его отдельных модулей [2–5]. Данная технология применяется с конца XX в., позволяет неоднократно использовать стандартизованные ситуации и обеспечить дистанционный Web-доступ к образовательным материалам. В систематических обзорах и метаанализах показаны педагогическая эффективность виртуальных пациентов и заинтересованность педагогов и обучающихся в этой образовательной технологии [6, 7].

В России виртуальные пациенты реализованы на портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения Российской

Introduction

The involvement of students along with the teachers into the processes of diagnostics and treatment of patients has always been a practice-oriented part of both graduate and postgraduate medical education in Russia. The students develop their clinical thinking, propose hypotheses on etiology and pathogenetic mechanisms of diseases, and verify them in the course of practical training. Formulation of a problem, its analysis, and prediction of further course of pathological processes are extremely important for establishing clinical thinking [1].

Inclusion of patients into this process is accompanied by risks for a real-life patient, especially in terms of insurance medicine. Besides, the educational process differs from an ordinary treatment of patients. The competences of trainees should develop and be verified in the repeated standard situations, which is extremely difficult to achieve in a real-life clinic. The training of medical doctors traditionally involves modelling the clinical situations or clinical diagnostic tasks (CDT) comprising information on a situation and requiring making stepwise decisions by the trainees. Quantitative assessment of correctness/effectiveness of student's solutions, as a rule, is performed based on subjective criteria.

All these educational technologies have been used offline. However, due to the COVID-19 pandemic, distant approaches to business processes are becoming increasingly relevant. This is entirely true for the development of clinical diagnostic competences of students in the framework of higher medical education and advanced professional training of medical doctors.

The world practice demonstrates the experience for developing the computer-based simulation format used for establishing clinical thinking and testing the decision-making skills. In particular, this refers to virtual patients i.e. education technology, which is based on a simulation of scenarios for diagnosis and treatment of patients or one's separated modules [2–5]. This technology has been used since late 1990s allowing to repeatedly use the standardized situations and to ensure remote Web-access to the educational materials. The systematic reviews and meta-analyses show pedagogical effectiveness of virtual patients and strong interest of teachers and trainees in this educational technology [6, 7].

Virtual patients in Russia are implemented on the web-portal for continuous medical and pharmaceutical

Федерации, где размещены интерактивные клинические ситуации и тренажер оказания неотложной помощи с удаленным доступом [8]. Другой вариант интерактивных ситуационных задач предлагается методическим центром аккредитации специалистов Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова [9]. В Томске есть свой опыт создания мультимедийных моделей лечебно-диагностического процесса линейной структуры (виртуальных кардиологических пациентов) [10]. Настоящее сообщение является попыткой обобщить этот опыт и сделать его достоянием профессионального сообщества.

Цель работы: формулировка методологии разработки интерактивных виртуальных компьютерных симуляций (ВКС) с рейтинговой оценкой решений обучающихся и возможностью удаленного доступа.

Материал и методы

Материалами для создания ВКС служили тексты из архивных историй болезни, лабораторные данные, мультимедийные результаты инструментальных методов исследования. Текстовые и мультимедийные данные деперсонализировались и оцифровывались, дополнительно осуществлялся поиск результатов исследования в базах диагностических служб. Каждый виртуальный пациент является компиляцией текстовой и мультимедийной диагностической и клинической информации. Клинико-диагностические материалы размещены на сервере в домене cardio-tomsk.ru, прошли экспертную оценку, использованы при создании виртуальных пациентов с линейной траекторией предъявления информации [10, 11].

Для ВКС с разветвленной траекторией потребовалась дополнительная информация, отсутствовавшая в завершенном госпитальном случае, т. е. создание «дополненной клинической реальности». Информация об этой дополненной реальности проходила тщательную экспертную проверку на предмет клинического соответствия случаю. При оценке реалистичности дополнительных траекторий имеют значение основное заболевание и его формы, сопутствующая патология, демографические характеристики пациента и другие параметры. Результаты инструментальных и лабораторных исследований были подобраны в соответствующих базах данных, а текстовые описания состояния пациентов в новых траекториях и клинические разборы случаев являются результатом творчества врачей.

Для разработки ВКС сформирована мультидисциплинарная команда специалистов (врачи-кардиологи, врачи-диагносты, медицинские аналитики, ИТ-специалисты). Методы инженерии знаний применялись аналитиками для извлечения и формализации экспертной информации о структуре, важности и релевантности клинико-диагностических сведений. Преимущественно использовалось структурированное интервью, а также критический обзор и мозговой штурм.

Клинико-диагностическая информация для разработчиков визуализировалась программным продуктом, разработанным сотрудниками ООО «Элекард-Мед». Для обеспечения возможности удаленного доступа применена сетевая трехуровневая архитектура, организационно выраженная тремя компонентами: клиент, слой бизнес-логики, слой данных. Программная коммуникация обеспечивается Web-протоколами. Слой бизнес-логики спроектирован по методологии Domain Driven Design; инфраструктурно система представлена микросервисами.

education by the Ministry of Health of the Russian Federation. This web-portal introduces the interactive clinical situations and urgent medical aid simulator with remote access [8]. Another variant of interactive situational tasks is proposed by the Methodology Center for Accreditation of Specialists at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University [9]. Tomsk has its own experience of creating multimedia models of treatment and diagnostic processes with linear structure (virtual cardiology patients) [10]. This report attempts to summarize this experience and to present it to professional community.

The aim of this work was to develop the methodology for creating the interactive virtual computer-based simulations (VCS) with rating assessment of students' solutions and a capability of remote access.

Materials and Methods

The materials for VCS creation included the texts from the archival medical records, laboratory data, and multimedia results of instrumental investigations. The textual and multimedia data were depersonalized and digitalized. The search for results of studies in the diagnostic bases was performed additionally. Each virtual patient was a compilation of textual and multimedia diagnostic and treatment information. Clinical diagnostic materials are available at the cardio-tomsk.ru domain server; they passed expert evaluation and were used in the course of creating the virtual patients with linear trajectory of information presentation [10, 11].

The VCS with branched trajectories required additional information, which was absent in the completed inpatient cases i.e. it required the creation of “augmented clinical reality”. Information regarding this augmented reality passed careful expert testing in regard to its clinical relevance to case. Primary disease, its manifestations, comorbidities, patient demographic characteristics, and other parameters were essential for the assessment of additional trajectory realism. The results of instrumental and laboratory studies were selected from the relevant databases whereas any textual descriptions of patients in new trajectories and clinical analyses of cases were created by physicians.

The multidisciplinary team of specialists comprising cardiologists, diagnostic physicians, medical analysts, and IT specialists was established for the VCS development. The analysts used the methods of knowledge engineering to extract and formalize expert information regarding the structure, significance, and relevance of clinical diagnostic data. Structured interview, critical review, and brain storming were primarily used.

The developers visualized clinical diagnostic information using the software product created by the JSC “ElecCard-Med”. To ensure remote access, the three-tier network architecture was implemented and organizationally represented by the three components as follows: client layer, business logic layer, and data layer. Data transfer was provided by the Web-protocols. Business logic layer was based on domain-driven design methodology; the infrastructure of system was presented by microservices.

Результаты

В результате проектирования определена модель предметной области, выделены контексты, объекты, значения, агрегаты и связи между ними, спроектированы программные и пользовательские интерфейсы доступа. Артефакты работы пользователя с сервером приложений permanently сохраняются в хранилище, представленном модулем работы с файловой системой сервера и объектно-реляционной системой управления базами данных.

Разрабатываемые в проекте интерактивные варианты ВКС с разветвленной структурой представления информации будем обозначать как мультимедийные КДЗ. Предварительная подготовка исходной информации для них была аналогичной созданию виртуальных пациентов на предыдущем этапе проекта. После аналитического разбора завершенного случая принималось решение о клинико-диагностической значимости конкретной информации, имеющейся в наличии и о необходимости дополнительной информации любого типа для новых траекторий. Для уменьшения «информационного шума» в кейсе оставлялось разумное количество диагностически незначимых сведений.

Вся информация была формализована; при наличии части сведений в печатном варианте они были оцифрованы и переведены в формат doc и/или pdf. Структурированная текстовая и мультимедийная клинико-диагностическая информация хранится в таблицах разработанной реляционной базы данных. На основе результатов аналитической работы с экспертами эти сведения представляются в разных модулях визуализации на экранных формах пользовательского интерфейса.

Каждый модуль задачи содержит статичные и интерактивные блоки информации; принципиальное значение для функционала ВКС имеет распределение информации между ними. Назначение статичных блоков – предоставление обучающимся необходимых сведений без обратной связи. Реальный лечебно-диагностический процесс имеет одну определенную траекторию от момента поступления до момента выписки. Именно статичные блоки, типизированные по смыслу содержащейся в них информации, использованы в продукте первого этапа проекта (виртуальных пациентах) с целью демонстрации реализованного лечебно-диагностического процесса. В них предъявляется текстовая и мультимедийная клинико-диагностическая информация, необходимая для понимания логики данного процесса (рис. 1, 2).

Интерактивные блоки обеспечивают взаимодействие с обучающимися; именно здесь принимаются клинико-диагностические решения в виде выбора одного/нескольких ответов на вопрос из списка возможных вариантов. Интерактивные блоки тоже типизированы, но уже на основе графической модели ВКС, в которой отражены все варианты возможных траекторий обучающихся (рис. 3). Последовательность дальнейшего предъявления и контент информации определяются ответами обучающегося на вопросы интерактивного блока.

В настоящее время реализована возможность изменения траектории после неверной постановки диагноза или неправильного выбора стратегии лечения. Аналогичные возможности имеются для интерактивных блоков инструментальных и лабораторных исследований, выбора конкретных способов лечения, типа операции и будут реализованы в последующем. После изменения траектории обучающийся может вновь вернуться к модулю, в

Results

The engineering resulted in defining the domain model, identifying the contexts, objects, meanings, aggregates, and connections between them, and designing software and user access interfaces. The artifacts of user work with the server of applications are permanently saved in the storage presented by the module of work with the server file system and the object-relational system for database management.

The interactive variants of VCS with multiple choices under development will be referred to as multimedia clinical diagnostic tasks (CDT). Preliminary preparation of initial information for CDT was the same as for creation of virtual patients at the previous stage of the project. A decision regarding a clinical diagnostic significance of an available information and the need for additional information of any type for new trajectories was made after analyses of completed case. Reasonable amount of diagnostically insignificant data was preserved to decrease information noise in the case.

Currently, all information was formalized; some data, if printed, are digitalized and saved as .doc and/or .pdf files. Structured textual and multimedia clinical diagnostic information is stored in the tables of the developed relational database. Based on the results of analytical work with the experts, these data are presented in different modules of visualization on the screen forms of user interface.

Each task module contains the static and interactive information blocks, which is of key significance for CDT functionality. The assignment of static blocks is a feedback-free presentation of necessary data to trainees. A real-life treatment and diagnostic process has a single definite trajectory from the moment of admission to discharge. Just static blocks, typified according to the meaning of information they contain, are used in the first-step product of the project (virtual patients) aimed at demonstration of the completed treatment and diagnostic process. They present textual and multimedia clinical and diagnostic information, required for understanding the logic of this process (Fig. 1 and 2).

The interactive blocks ensure the engagement with the trainees; the clinical diagnostic decisions are made there in the form of choosing one or several answers to a question from the list of potential variants. The interactive blocks are also typified though it is based on the graphic VCS model reflecting all the variants of possible trajectories for trainees (Fig. 3). A sequence of further content presentation depends on the answers of trainees to the interactive block questions.

The capability for changing a trajectory after establishing an incorrect diagnosis or after choosing an incorrect treatment strategy is currently possible. Similarly, the capabilities for the interactive blocks of instrumental and laboratory studies, selection of certain treatment modalities, and operation types are available and will be introduced in the future. After changing the trajectory, trainee can repeatedly return to the module where they made an incorrect choice or continue following the wrong trajectory up to the final clinical diagnostic module with an

котором было принято неверное решение, либо продолжить движение по неверной траектории вплоть до финального клинко-диагностического модуля с эпикризом и разбором решения задачи. Эпикриз виртуального случая формируется автоматически как перечень всех решений, принятых обучающимся в данной ВКС.

epicrisis and revision of task completion. The epicrisis of virtual case is formed automatically as a list of all decisions made by the trainees in the given VCS. Decision-making competences of trainees in the standardized clinical situations may be quantitatively assessed using a rating score system.

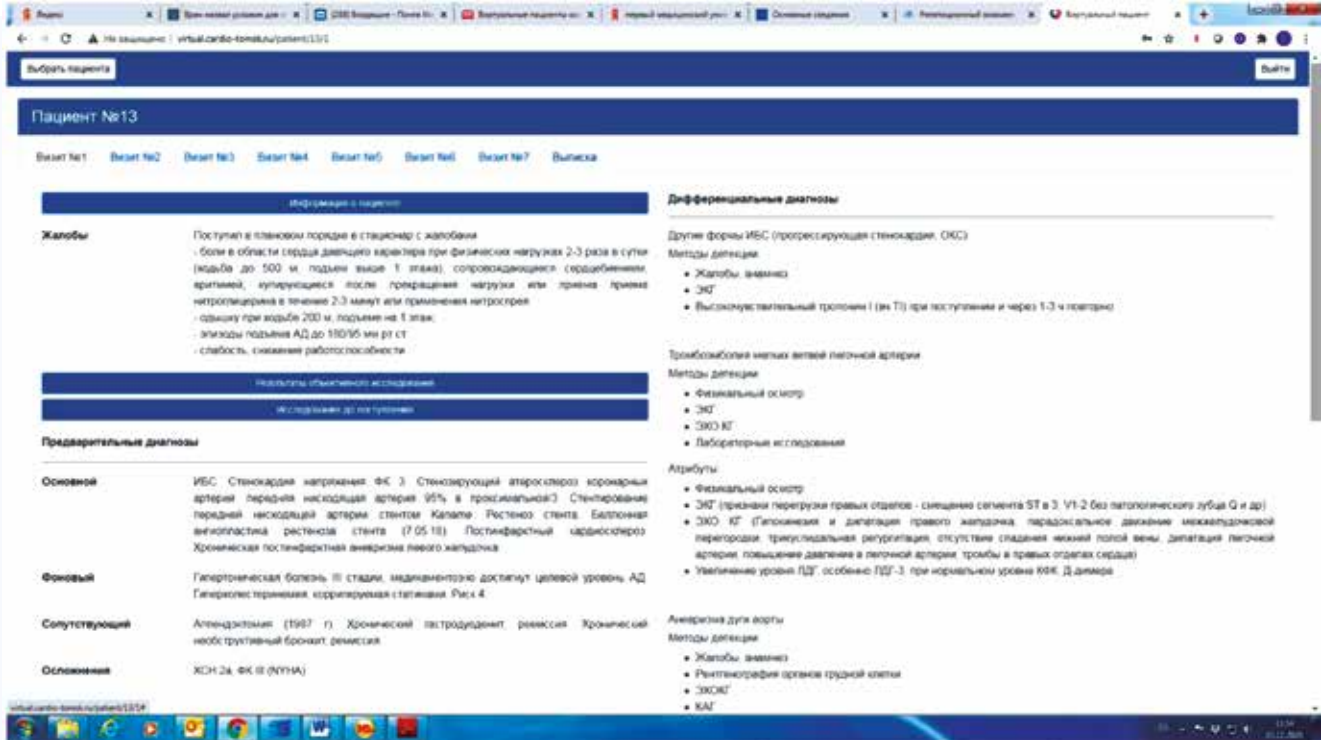


Рис. 1. Скриншот текстовой информации о виртуальном пациенте
Fig. 1. Screenshot of text information about virtual patient



Рис. 2. Скриншот мультимедийной клинко-диагностической информации о виртуальном пациенте
Fig. 2. Screenshot of multimedia information about virtual patient

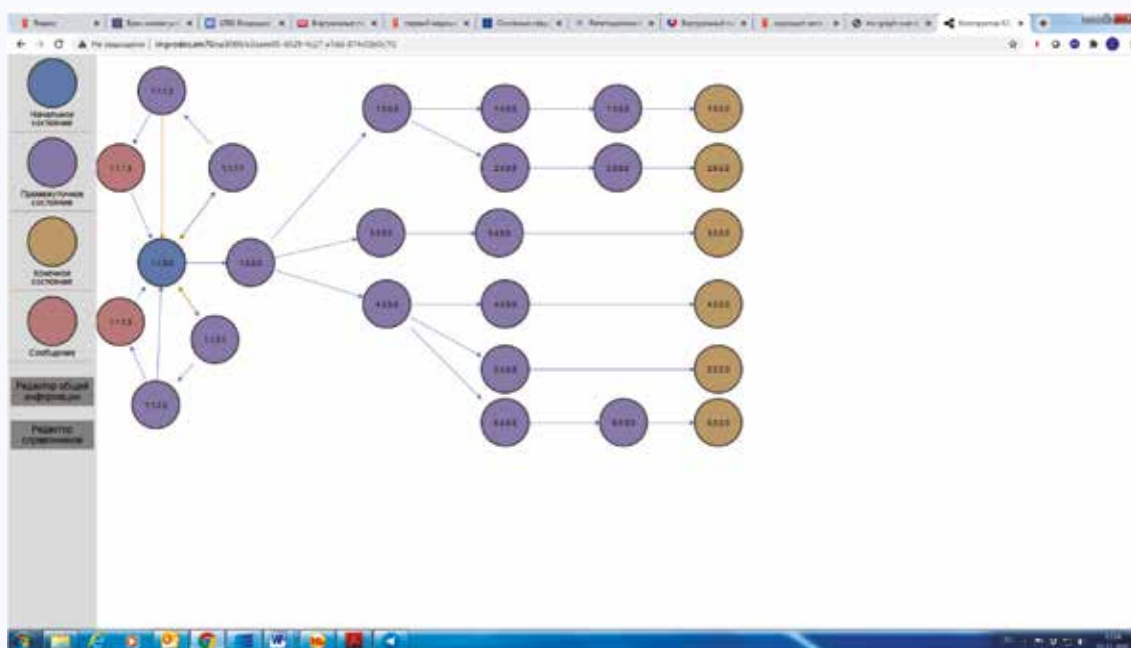


Рис. 3. Скриншот возможных траекторий предъявления информации о клинико-диагностической задаче
Fig. 3. Screenshot of possible trajectories of information displaying into the clinical and diagnostic task

Компетенции принятия обучающимися решений в стандартизованных клинических ситуациях количественно оцениваются с помощью балльно-рейтинговой системы. Персональный рейтинг интегрально характеризует эффективность решений в рамках конкретной задачи. До начала решения КДЗ он равен единице (100%); безошибочная работа с ВКС не меняет исходный рейтинг, а неточности снижают его. Степень соответствия каждого варианта решения экспертному мнению отражена в связанном с этим вариантом рейтинговом коэффициенте.

Итоговый персональный рейтинг рассчитывается как произведение всех коэффициентов, связанных с принятыми обучающимися решениями. Совокупность рейтинговых коэффициентов определяется траекторией прохождения КДЗ, что означает их полную интеграцию. При этом есть возможность подсчета персонального рейтинга обучающихся по отдельным компетенциям, связанным с диагностикой, назначением лечения, инструментальных и лабораторных методов исследования.

Субъективность экспертной точки зрения на степень правильности решения в каждом случае, конечно, возможна, но ее значимость снижается благодаря количеству решений – не менее 10 в рамках каждой КДЗ. В сложных клинических ситуациях коэффициенты определялись консенсусом экспертов, что также повышает их надежность. Мы считаем, что обеспечили достаточную объективность оценки компетенций обучающихся, по крайней мере, в рамках Сибирской кардиологической школы.

Командой проекта для снижения себестоимости, ускорения разработки, обеспечения интеграции ВКС с рейтинговой системой создан специальный инструмент – программный редактор клинико-диагностических задач (рис. 4). Это средство позволяет представить КДЗ в виде графа, обеспечивает ввод текстовой информации, использование мультимедийных файлов разного типа,

The personal rating characterizes the effectiveness of solutions in the framework of a given task. The rating equals 1 (100%) prior to the CDT completion; an error-free work with VCS does not change the initial rating whereas inaccuracies decrease the score. A degree of conformity of each result variant to the expert opinion is expressed as a rating coefficient associated with the variant.

The final personal rating is calculated as a multiplication of all coefficients associated with decisions made by trainees. The set of rating coefficients is defined by the CDT trajectory implying full integration of the rating system and CDT. Moreover, there is a capability of calculating personal rating for trainees based on the individual competences in regard to diagnosing, treatment administration, and instrumental and laboratory methods of study.

A bias factor in expert opinion regarding accuracy of decisions in every given case is certainly possible, but its significance decreases due to at least ten decisions for each CDT.

The coefficients are defined by the consensus of opinion among the experts for the complicated clinical situations, which improves the reliability of coefficients. We believe that we provide significant objectivity of trainee competence assessment, at least, within the framework of Siberian school of cardiology.

The project team created a special tool, a CDT editor software, which decreases prime cost, speedups the development, and ensures the VCS integration with the rating system (Fig. 4). This tool allows to present each CDT as a graph and ensures the input of textual information, the use of different multimedia files, and transitions between clinical diagnostic modules in certain direction. The interactive blocks have the fields linking

переходы между клинко-диагностическими модулями в определенном направлении. Интерактивные блоки имеют поля, связывающие варианты решений с рейтинговой оценкой их эффективности (рис. 5). Перечни вариантов решений разделены на локальные (актуальные для конкретной КДЗ) и глобальные (актуальные для всех клинко-диагностических задач).

various decisions to the rating assessment of their effectiveness (Fig. 5). The lists of decisions are assigned to the local (relevant to given CDT) and global (relevant for all CDTs) variants.

Both CDT editor and diverse VCS are supported by the Web-approach. It allows a remote creation of methodology support for training in clinical disciplines

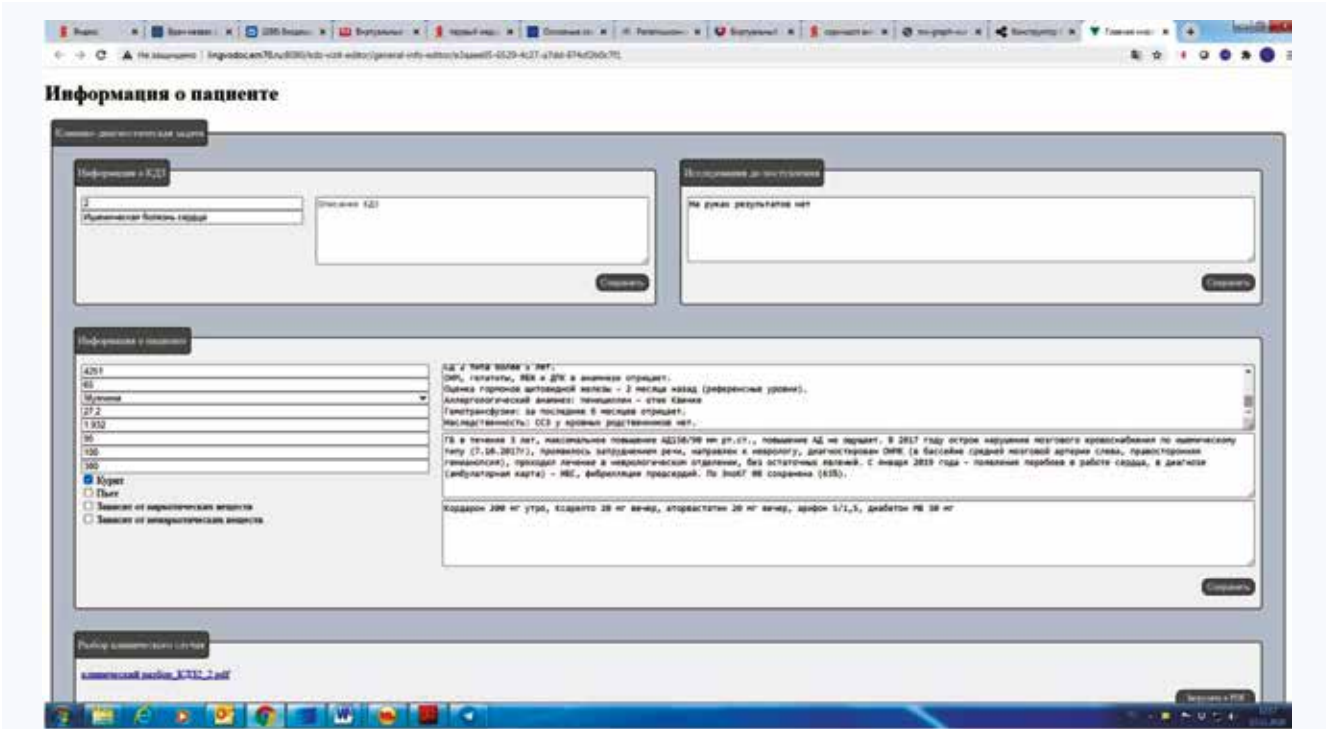


Рис. 4. Скриншот общих сведений о клинко-диагностической задаче
Fig. 4. Screenshot of general information about clinical and diagnostic task

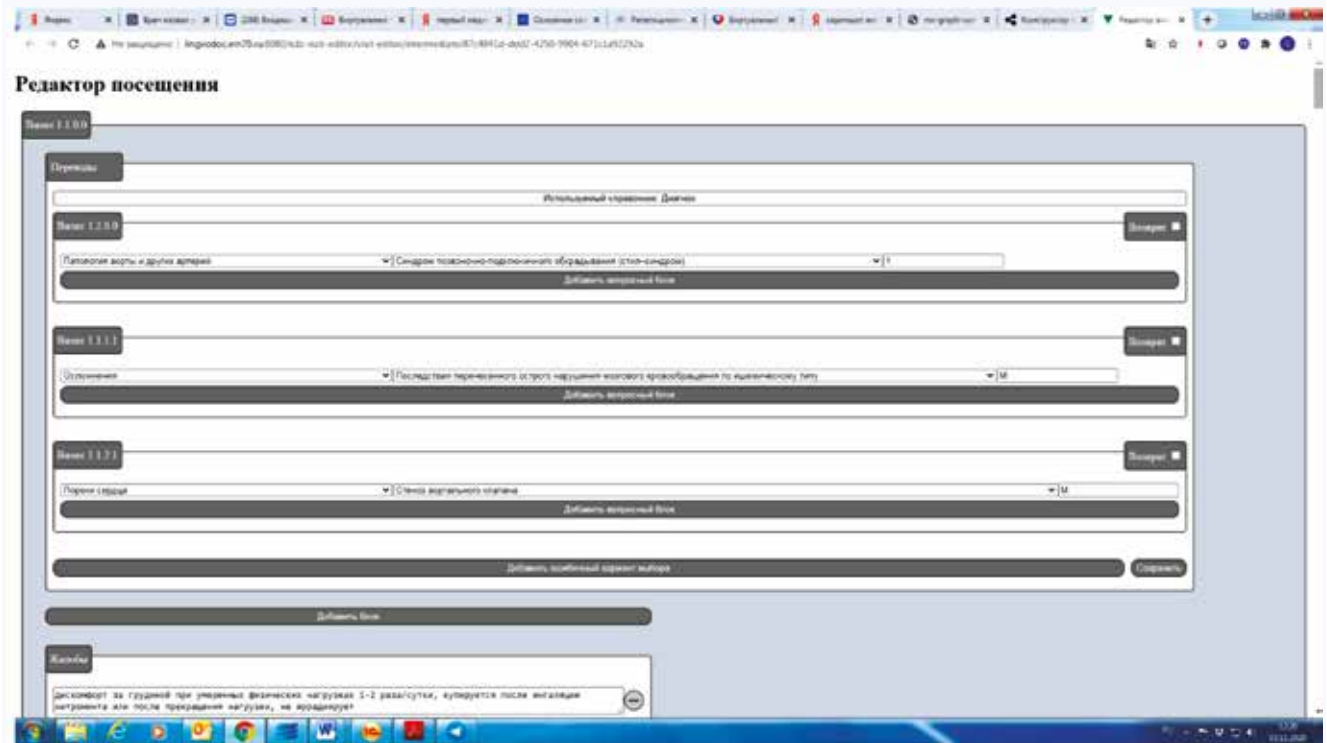


Рис. 5. Скриншот интерактивного блока, влияющего на траекторию предъявления информации о клинко-диагностической задаче
Fig. 5. Screenshot of the interactive block which effects on the trajectory of information displaying about clinical and diagnostic task

К редактору КДЗ, как и к самим ВКС любого типа, обеспечен Web-доступ. Это позволяет удаленно создавать методическое обеспечение преподавания клинических дисциплин – ВКС. Впоследствии созданные кейсы удаленно можно использовать для демонстрации завершённых виртуальных случаев, для изучения мультимедийных КДЗ в обучающем режиме и их использования для оценки врачебных компетенций в экзаменационном режиме.

Заключение

В настоящее время с использованием программного редактора идет активное создание репозитория ВКС как мультимедийных моделей лечебно-диагностического процесса. Эта образовательная технология имеет ряд преимуществ: безопасность для реальных пациентов, педагогическую эффективность, относительно низкую себестоимость.

В репозитории будут размещены ВКС линейной и разветвленной структуры, а доступ пользователей обеспечит Web-сервис. Этот ресурс станет методической основой для дистанционного обучения клиническим дисциплинам и повышения клинико-диагностической квалификации врачей. Мы надеемся на участие научно-образовательных учреждений России в разработке новых ВКС. Внедрение информационно-коммуникационных технологий в обучение клиническим дисциплинам и повышение квалификации врачей позволит осуществлять эти процессы частично дистанционным способом.

Зарубежные страны имеют достаточный опыт организации и использования подобных регистров [12, 13]. Очевидно, для создания ВКС за рубежом используются проприетарные программные комплексы. Наша разработка редактора КДЗ может рассматриваться как инновационная импортозамещающая технология разработки цифрового методического обеспечения, обеспечивающая базу для дистанционной подготовки по клиническим дисциплинам.

Литература

1. Петрова В.Н. Возможности применения технологии проблемно-ориентированного обучения (PBL) в практике высшего образования (на примере ТГУ). *Сибирский психологический журнал*. 2017;65:112–124. DOI: 10.17223/17267080/65/9.
2. Ellaway R.H., Poulton T., Jivram T. Decision PBL: A 4-year retrospective case study of the use of virtual patients in problem-based learning. *Med. Teach.* 2015;37(10):926–934. DOI: 10.3109/0142159X.2014.970627.
3. Bateman J., Allen M., Samani D., Kidd J., Davies D. Virtual patient design: exploring what works and why. A grounded theory study. *Med. Educ.* 2013;47(6):595–606. DOI: 10.1111/medu.12151.
4. Карась С.И. Виртуальные пациенты как формат симуляционного обучения в непрерывном медицинском образовании (обзор литературы). *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(1):140–149. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-1-140-149.
5. Hege I., Kononowicz A.A., Berman N.B., Lenzer B., Kiesewetter J. Advancing clinical reasoning in virtual patients – development and application of a conceptual framework. *GMS J. Med. Educ.* 2018;35(1):Doc12. DOI: 10.3205/zma001159.
6. Cook D.A., Erwin P.J., Triola M.M. Computerized Virtual Patients in Health Professions Education: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acad. Med.* 2010;85(10):1589–1602. DOI: 10.1097/ACM.0b013e3181edfe13.
7. Consorti F., Mancuso R., Nocioni M., Piccolo A. Efficacy of virtual patients in medical education: A meta-analysis of randomized studies. *Computers & Education*. 2012;59(3):1001–1008. DOI: 10.1016/j.compedu.2012.04.017.
8. Портал непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России. URL: <https://edu.rosminzdrav.ru/specialistam/proekty/2/na-nashem-portale-realizovany-novye-interaktivnye-obrazovatelnye-moduli-virtualnyi-pacient-s-ispolzovaniem>

i.e. the VCS. Further, the created VCSs may be remotely used for the demonstration of completed virtual cases, for the study of multimedia CDT in a training mode, and for the assessment of physician competences in a test mode.

Conclusions

The vigorous development of repository for the VCS as multimedia modeling of treatment and diagnostic process is currently ongoing using the CDT editor software. This educational technology has the following advantages: safety for real-life patients, pedagogical effectiveness, and relatively low prime cost.

The VCS with a linear and multiple-choice structure will be available in the repository whereas user access will be provided by the Web-service. This resource will become a methodology basis for distant training in clinical disciplines and for the advancement of clinical diagnostic qualification of physicians. We hope for the involvement of Russian academic and educational institutions into the development of new VCS. Implementation of information and communication technologies into the clinical discipline training and continuous medical education will allow to provide these processes partially based on a distant access.

Foreign countries demonstrate a sufficient experience for the organization and implementation of similar registers [12, 13]. The proprietary software systems abroad are clearly implemented for the VCS. Our CDT editor development may be considered an innovative import-substituting technology establishing digital methodology support and providing the basis for distant training in clinical disciplines.

References

1. Petrova V.N. Potential of problem based learning technology in high school practice. *Siberian Journal of Psychology*. 2017;65:112–124 (In Russ.). DOI: 10.17223/17267080/65/9.
2. Ellaway R.H., Poulton T., Jivram T. Decision PBL: A 4-year retrospective case study of the use of virtual patients in problem-based learning. *Med. Teach.* 2015;37(10):926–934. DOI: 10.3109/0142159X.2014.970627.
3. Bateman J., Allen M., Samani D., Kidd J., Davies D. Virtual patient design: exploring what works and why. A grounded theory study. *Med. Educ.* 2013;47(6):595–606. DOI: 10.1111/medu.12151.
4. Karas S.I. Virtual patients as a format for simulation learning in the continuing medical education (review article). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(1):140–149 (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2020-1-140-149.
5. Hege I., Kononowicz A.A., Berman N.B., Lenzer B., Kiesewetter J. Advancing clinical reasoning in virtual patients – development and application of a conceptual framework. *GMS J. Med. Educ.* 2018;35(1):Doc12. DOI: 10.3205/zma001159.
6. Cook D.A., Erwin P.J., Triola M.M. Computerized Virtual Patients in Health Professions Education: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acad. Med.* 2010;85(10):1589–1602. DOI: 10.1097/ACM.0b013e3181edfe13.
7. Consorti F., Mancuso R., Nocioni M., Piccolo A. Efficacy of virtual patients in medical education: A meta-analysis of randomized studies. *Computers & Education*. 2012;59(3):1001–1008. DOI: 10.1016/j.compedu.2012.04.017.
8. The portal for continuing medical and pharmaceutical education of the Ministry of Health (In Russ.). URL: <https://edu.rosminzdrav.ru/specialistam/proekty/2/na-nashem-portale-realizovany-novye-interaktivnye-obrazovatelnye-moduli-virtualnyi-pacient-s-ispolzovaniem-sovremennykh-simuljacionnykh-obrazovatelnykh-tehnologii/#c971> (available from: 02.11.2020).
9. The portal of methodical center for specialists accreditation of First Moscow Medical University (In Russ.). URL: <https://selftest.mededtech.ru/> (available from: 02.11.2020).

- sovremennykh-simuljacionnykh-obrazovatelnykh-tehnologii/#c971 (дата обращения: 02.11.2020).
9. Портал методического центра аккредитации специалистов Первого Московского медицинского университета. URL: <https://selftest.mededtech.ru/> (дата обращения: 02.11.2020).
 10. Карась С.И., Аржаник М.Б., Баев А.Е., Ваизов В.Х., Васильцева О.Я., Гракова Е.В. и др. Виртуальные пациенты с сердечно-сосудистой патологией: образовательная технология повышения клинической квалификации врачей. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):51–56. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-6-51-56.
 11. Аржаник М.Б., Карась С.И., Гракова Е.В., Васильцева О.Я., Корнеева Т.Б., Кара-Сал Э.Э. Методическое обеспечение дистанционного повышения квалификации врачей: опыт разработки. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):104–108. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-12-104-108.
 12. Electronic Virtual Patients. URL: <https://virtualpatients.eu> (дата обращения: 01.11.2020).
 13. The Regenstrief EHR Clinical Learning Platform. URL: <https://www.regenstrief.org/implementation/clinical-learning> (дата обращения: 01.11.2020).
 10. Karas S.I., Arzhanik M.B., Baev A.E., Vaizov V.K., Vasil'tseva O.Y., Grakova E.V. et al. Virtual patients with cardiovascular pathology: technology for postgraduate medical education. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):51–56 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2019-6-51-56.
 11. Arzhanik M.B., Karas S.I., Grakova E.V., Vasil'tseva O.A., Korneeva T.B., Kara-Sal E.E. Methodology in cardiologists' postgraduate education. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):104–108 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-12-104-108.
 12. Electronic Virtual Patients. URL: <https://virtualpatients.eu> (available from: 01.11.2020).
 13. The Regenstrief EHR Clinical Learning Platform. URL: <https://www.regenstrief.org/implementation/clinical-learning> (available from: 01.11.2020).

Информация о вкладе авторов

Карась С.И. – разработка концепции и дизайна, аналитическая работа, написание текста рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Колганов С.О. – архитектура программных приложений, окончательное утверждение рукописи для публикации, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Кочетков С.Б. – архитектура программных приложений, программирование, написание черновика фрагментов рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Гракова Е.В. – конструирование компьютерных симуляций, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Балахонova М.В. – конструирование компьютерных симуляций, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Дацюк В.В. – архитектура программных приложений, аналитическая работа, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Ноздрин Г.К. – программирование, окончательное утверждение рукописи для публикации, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Сергеев М.В. – программирование, окончательное утверждение рукописи для публикации, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Касинская Е.С. – аналитическая работа, окончательное утверждение рукописи для публикации, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Кара-Сал Э.Э. – аналитическая работа, написание черновика рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Аржаник М.Б. – аналитическая работа, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Габелко Е.А. – аналитическая работа, дизайн интерфейсов, окончательное утверждение рукописи для публикации, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Титова А.Р. – аналитическая работа, дизайн интерфейсов, окончательное утверждение рукописи для публикации, согласие быть ответственным за все аспекты работы.

Сведения об авторах

Карась Сергей Иосифович, д-р мед. наук, заведующий отделом координации научной и образовательной деятельности, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры медицинской и биологической кибернетики, Сибирский госу-

Information on author contributions

Karas S.I. – concept and design development, analytical work, writing the manuscript, final approval of the manuscript for publication, and agreement to be responsible for all aspects of work.

Kolganov S.O. – software architecture, final approval of the manuscript for publication, and agreement to be responsible for all aspects of work.

Kochetkov S.B. – software architecture, programming, writing the draft of manuscript sections, revision of essential intellectual content, final approval of the manuscript for publication, and agreement to be responsible for all aspects of work.

Grakova E.V. – computer-based simulation engineering, revision of essential intellectual content, final approval of the manuscript for publication, and agreement to be responsible for all aspects of work.

Balakhonova M.V. – computer-based simulation engineering, revision of essential intellectual content, final approval of the manuscript for publication, and agreement to be responsible for all aspects of work.

Datsyuk V.V. – software architecture, analytical work, revision of essential intellectual content, final approval of the manuscript for publication, and agreement to be responsible for all aspects of work.

Nozdryn G.K. – programming, final approval of the manuscript for publication, and agreement to be responsible for all aspects of work.

Sergeev M.V. – programming, final approval of the manuscript for publication, and agreement to be responsible for all aspects of work.

Kasinskaya E.S. – analytical work, final approval of the manuscript for publication, and agreement to be responsible for all aspects of work.

Kara-Sal E.E. – analytical work, writing the draft of the manuscript, final approval of the manuscript for publication, and agreement to be responsible for all aspects of work.

Arzhanik M.B. – analytical work, revision of essential intellectual content, final approval of the manuscript for publication, and agreement to be responsible for all aspects of work.

Gabelko E.A. – analytical work, interface design, final approval of the manuscript for publication, and agreement to be responsible for all aspects of work.

Titova A.R. – analytical work, interface design, final approval of the manuscript for publication, and agreement to be responsible for all aspects of work.

Information about the authors

Sergey I. Karas, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department for Research and Training Coordination, Cardiology research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Medical and Biological Cybernetics, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0001-6716-856X.
E-mail: ksi@cardio-tomsk.ru.

Sergey O. Kolganov, Director of JSC "ElecCard-Med".
E-mail: kso@em70.ru.

Sergey B. Kochetkov, Head of the Department of Software Development, JSC "ElecCard-Med". ORCID 0000-0003-4959-8667.
E-mail: kso@em70.ru.

Elena V. Grakova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Myocardial Pathology, Cardiology research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4019-3735.

E-mail: Vgelen1970@gmail.com.

дарственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6716-856X.

E-mail: ksi@cardio-tomsk.ru.

Колганов Сергей Олегович, директор ООО «Элекард-Мед».

E-mail: kso@em70.ru.

Кочетков Сергей Борисович, начальник отдела разработки программных средств, ООО «Элекард-Мед». ORCID 0000-0003-4959-8667.

E-mail: ksb@em70.ru.

Гракова Елена Викторовна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4019-3735.

E-mail: Vgelen1970@gmail.com.

Балахонova Мария Вячеславовна, канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: maria_balahonova@mail.ru.

Дацюк Валерий Валентинович, программист, ООО «Элекард-Мед».

E-mail: dvv@em70.ru.

Ноздрин Георгий Константинович, программист, ООО «Элекард-Мед».

E-mail: georgiynozdrin@gmail.com.

Сергеев Михаил Владимирович, программист, ООО «Элекард-Мед».

Касинская Екатерина Сергеевна, аналитик, ООО «Элекард-Мед».

E-mail: kes@em70.ru.

Кара-Сал Эрес Эртинеевич, магистрант 1-го года, Национальный исследовательский Томский политехнический университет. ORCID 0000-0003-3184-4268.

E-mail: eres_karasal@mail.ru.

Аржаник Марина Борисовна, канд. пед. наук, доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4844-9803.

E-mail: arzh_m@mail.ru.

Габелко Екатерина Александровна, студентка 6-го курса медико-биологического факультета, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: katya_gabelko@mail.ru.

Титова Арина Радиевна, студентка 6-го курса медико-биологического факультета, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: arisha.tiv@gmail.com.

Карась Сергей Иосифович, e-mail: ksi@cardio-tomsk.ru.

Maria V. Balakhonova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Cardiology, Siberian State Medical University. E-mail: maria_balahonova@mail.ru.

Valery V. Datsyuk, Programmer, JSC "ElecCard-Med".

E-mail: dvv@em70.ru.

Georgiy K. Nozdrin, Programmer, JSC "ElecCard-Med".

E-mail: georgiynozdrin@gmail.com.

Mikhail V. Sergeev, Programmer, JSC "ElecCard-Med".

Ekaterina S. Kasinskaya, Analyst, JSC "ElecCard-Med".

E-mail: kes@em70.ru.

Eres E. Kara-Sal, 1st Year Graduate Student, National Research Tomsk Polytechnic University. ORCID 0000-0003-3184-4268.

E-mail: eres_karasal@mail.ru.

Marina B. Arzhanik, Cand. Sci. (Pedagogy), Associate Professor, Department of Medical and Biological Cybernetics, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-4844-9803.

E-mail: arzh_m@mail.ru.

Ekaterina A. Gabelko, 6th Year Student, Department of Biomedicine, Siberian State Medical University.

E-mail: katya_gabelko@mail.ru.

Arina R. Titova, 6th Year Student, Department of Biomedicine, Siberian State Medical University.

E-mail: arisha.tiv@gmail.com.

Sergey I. Karas, e-mail: ksi@cardio-tomsk.ru.

Received November 06, 2020

Поступила 06.11.2020



Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ ИЗДАНИЕ

4'2020
Том 35