

Прогнозирование возможности развития геморрагического синдрома на фоне комбинированной антитромбоцитарной терапии по данным регистра Краснодарского края

Зоя Геннадьевна Татаринцева^{1*}, Елена Дмитриевна Космачева^{1,2},
София Владимировна Кручинова^{1,2}, Вера Александровна Акиншина²,
Алексан Альбертович Халафян²

¹ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского
Россия, 350029, Краснодар, ул. 1 Мая, 167

² Кубанский государственный медицинский университет. Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4

По данным литературы острый коронарный синдром (ОКС) в 2-20% случаев сочетается с фибрилляцией предсердий (ФП). Согласно настоящему руководству Европейского общества кардиологии (ESC) пациенты с ФП и ОКС должны получать двойную антиагрегантную терапию с целью профилактики повторных сердечно-сосудистых событий и антикоагулянтную терапию с целью профилактики тромбоземболических осложнений. Однако такое сочетание чревато развитием геморрагического синдрома.

Цель. Разработать модель и программный модуль для прогнозирования возможных кровотечений у больных ОКС в сочетании с ФП, принимающих трехкомпонентную антитромботическую терапию.

Материал и методы. Для выявления прогностических моделей возможности развития геморрагического синдрома были использованы статистический метод «деревья классификации» и процедура «нейронные сети», реализованные в пакете STATISTICA. Для построения прогностических моделей была использована выборка из 201 больного с сочетанием ОКС и ФП с летальным исходом и без него, состояние которых описывалось по 42 количественным и качественным клиническим показателям. В контрольную группу включены 205 пациентов с ОКС и сохранным синусовым ритмом.

Результаты. Для выявления предикторов моделей прогнозирования возможного развития геморрагического синдрома у пациентов с тройной антитромботической терапией использовали коэффициент корреляции Спирмена. Исследование корреляции позволило выявить клинические показатели – предикторы прогностических моделей. После анализа прогностической способности разработанных моделей в среде программирования Microsoft Visual C# 2015 был создан программный модуль, позволяющий определить возможность геморрагического синдрома у пациентов с сочетанием ОКС и ФП с помощью деревьев классификации и нейронных сетей.

Заключение. Была разработана классификационная модель и программный модуль для прогнозирования возможных кровотечений у больных, принимающих трехкомпонентную антитромботическую терапию. Модели содержат как количественные клинические показатели, так и качественные (категориальные). Уровень развития современных технологий анализа данных открывает для медицины широкие горизонты по решению задач на реальных медицинских данных, не переводя их в балльные шкалы риска, и включающий прогнозирование диагноза заболевания, стадии заболевания, исхода лечения, возможных осложнений и т.д. Высокая достоверность таких систем может быть обеспечена большими объемами накопленных на серверах медицинских данных.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, регистр, прогнозирование геморрагического синдрома.

Для цитирования: Татаринцева З.Г., Космачева Е.Д., Кручинова С.В., Акиншина В.А., Халафян А.А. Прогнозирование возможности развития геморрагического синдрома на фоне комбинированной антитромбоцитарной терапии по данным регистра Краснодарского края. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(5):697-705. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-697-705

Prediction of the Possibility of Hemorrhagic Syndrome during Combined Antiplatelet Therapy According to the Krasnodar Region Registry

Zoya G. Tatarintseva^{1*}, Elena D. Kosmacheva¹, Sofia V. Kruchinova¹, Vera A. Akinshina², Aleksan A. Khalafyan²

¹ Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital №1. Pervogo Maya ul. 167, Krasnodar, 350029 Russia

² Kuban State University. Sedina ul. 4, Krasnodar, 350063 Russia

Background. According to the literature data, acute coronary syndrome (ACS) in 2-20 % of cases is combined with atrial fibrillation (AF). According to the current guidelines of the European Society of Cardiology (ESC), patients with coexisting AF and ACS should receive dual antiplatelet therapy for the prevention of recurrent cardiovascular events and anticoagulant therapy for the prevention of thromboembolic complications. However, this combination is fraught with the development of hemorrhagic syndrome.

Aim. To develop a model and software module for predicting possible bleeding in patients with ACS combined with AF taking three-component antithrombotic therapy.

Material and methods. To build prognostic models for the development of hemorrhagic syndrome, a statistical method was used for classification trees and the neural network procedure implemented in the STATISTICA package. To build prognostic models, a sample was used consisting of 201 patients with a combination of ACS and AF with and without fatal outcome, the state of which was described by 42 quantitative and qualitative clinical indicators. The control group included 205 patients with ACS and intact sinus rhythm.

Results. To identify predictors of predictive models of the possible development of hemorrhagic syndrome in patients with triple antithrombotic therapy, the Spearman correlation coefficient was used. The study of correlations allowed to reveal clinical indicators – predictors of prognostic models. After analyzing the predictive ability of the developed models, a software module was created in the Microsoft Visual C # 2015 programming environment that allows determining the possibility of hemorrhagic syndrome in patients with a combination of ACS and AF using classification trees and neural networks.

Conclusion. A classification model and a software module were developed to predict possible bleeding in patients taking three-component antithrombotic therapy. Models contain both quantitative and qualitative (categorical) clinical indicators. The current level of development of data analysis technologies opens up broad horizons for medicine in solving problems on real medical data, without translating them into scoring risk scales,

including prediction of the diagnosis of the disease, stage of the disease, treatment outcome, possible complications, etc. High reliability of such systems can be provided by large volumes of medical data accumulated on servers.

Keywords: acute coronary syndrome, atrial fibrillation, register, prognosis of hemorrhagic syndrome.

For citation: Tatarintseva Z.G., Kosmacheva E.D., Kruchinova S.V., Akinshina V.A., Khalafyan A.A. Prediction of the Possibility of Hemorrhagic Syndrome during Combined Antiplatelet Therapy According to the Krasnodar Region Registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(5):697-705. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-697-705

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): tatarintsev_m@mail.ru

Received/Поступила: 26.04.2019

Accepted/Принята в печать: 17.06.2019

По данным литературы острый коронарный синдром (ОКС) в 2-20% случаях сочетается с фибрилляцией предсердий (ФП) [1]. Согласно настоящему руководству Европейского общества кардиологии (ESC) пациенты с сосуществующими ФП и ОКС должны получать двойную антиагрегантную терапию (ДАТ) с целью профилактики повторных сердечно-сосудистых событий и антикоагулянтную терапию с целью профилактики тромбоэмболических осложнений [2]. Однако подобная тройная антитромбоцитарная терапия (ТАТ) несет в себе более чем в три раза высокий риск нефатального и смертельного кровотечения по сравнению с монотерапией варфарином [3]. Необходимо найти оптимальный баланс для снижения тромбоэмболического риска (например, инсульта, системной эмболии и инфаркта миокарда) и минимизации повышенного риска кровотечения в результате одновременного использования антикоагулянта и двух антиагрегантов. Профиль безопасности ТАТ, несомненно, является проблемой. За исключением нескольких исследований [4,5] было установлено, что общий риск кровотечения на фоне ТАТ больше чем в 5 раз выше, чем на фоне ДАТ [6].

Большая часть кровотечений приходится на желудочно-кишечный тракт [6]. Мета-анализ H.J. Zhao и соавт. [7], который включил девять исследований, показал, что ТАТ является более эффективной в снижении сердечно-сосудистых осложнений и смертности, однако повышает риск кровотечений. Большая часть кровотечений происходили в первые 6 мес после выписки из стационара [8]. С другой стороны, распространенность кровотечений увеличивается пропорционально длительности лечения ТАТ с 2,6% до 4,6% через 30 дней, до 13,9% – через 6 мес и с 7,4% до 10,3% – при лечении больше года [9]. Возможным объяснением более высоких геморрагических осложнений являются старший возраст, женский пол, сопутствующие заболевания, такие как почечная дисфункция, а также предыдущее значительное кровотечение, применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, анемия и курение [10,11].

В настоящее время с целью прогнозирования риска развития большого кровотечения в течение года у па-

циентов с ФП, принимающих антикоагулянтную терапию, существует шкала HAS-BLED. Под большим кровотечением подразумевается: любое интракраниальное кровоизлияние, кровотечение, требующее госпитализации, или сопровождающееся снижением гемоглобина > 2 г/л, или требующее гемотрансфузии. Шкала была создана на основе реальной когорты, состоящей из 3978 больных с фибрилляцией предсердий [12]. Шкала оценки риска кровотечения HAS-BLED является акронимом: **H**ypertension – гипертония; **A**bnormal renal/liver function – нарушение функции почек и печени; **S**troke – инсульт; **B**leeding history or predisposition – кровотечения в анамнезе и/или предрасположенность к ним; **L**abile international normalized ratio – лабильное международное нормализованное отношение (МНО); **E**lderly – возраст (> 65 лет); **D**rugs/alcohol concomitantly – совместный прием медикаментов и/или алкоголя [13]. Данная шкала не учитывает клиническое состояние пациента, данные электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭХО-КГ) и прием ДАТ помимо антикоагулянтных препаратов, и не всегда отражает реальное развитие кровотечений в существующей практике у пациентов с сочетанием ОКС и ФП. В этой связи целью нашей работы был поиск дополнительных факторов риска развития геморрагического синдрома на фоне ТАТ с целью определения возможности сокращения обозначенных в рекомендациях сроков ТАТ у пациентов с высоким прогнозируемым риском кровотечений.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, поступивших в инфарктные отделения НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского г. Краснодара с 20 ноября 2015 г. по 20 февраля 2018 г.

В каждом стационаре Краснодарского края в регистр включены все последовательно госпитализированные больные старше 18 лет с подозрением на один из типов ОКС на момент поступления в стационар (критерии включения):

- ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST): ангинозная боль более 20 мин, одышка, синкопе, остановка кровообращения и др.; изменения на ЭКГ: элевация сег-

мента ST \geq 1 мм, по крайней мере, в двух смежных отведениях, или предположительно новая полная блокада левой ножки пучка Гиса;

- ОКС без подъема сегмента ST: ангинозная боль более 20 мин, нарастание класса стенокардии до III ФК; отсутствие на ЭКГ признаков ОКСпST (отсутствие элевации сегмента ST);

Критерии исключения: инфаркт миокарда (ИМ), ставший осложнением чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики или аорто-коронарного шунтирования; ИМ 2-го типа; возраст до 18 лет.

Протокол исследования был одобрен независимым Этическим комитетом при КубГМУ (протокол №65 от 21.09.2018). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Участие пациента в регистре никак не влияло на его ведение в стационаре и подходы к его лечению.

В основную группу включены пациенты с диагнозом ОКС, сопровождающимся одним из типов ФП (пароксизмальной, персистирующей или постоянной) – группа ОКС+ФП (n=201). Группа сравнения, равноценно по количеству с основной группой, была выбрана при помощи генератора случайных чисел из пациентов с ОКС и сохранным синусовым ритмом (СР) – группа ОКС+СР (n=205).

Регистрацию ЭКГ проводили на аппаратах Электрокардиограф ЭК12Т-01-«Р-Д». ЭХО-КГ проводилась на аппарате IE33 PHILIPS (Нидерланды). Регистрировались данные по фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), размеру левого предсердия (ЛП), конечному диастолическому размеру левого желудочка (КДР ЛЖ), максимальной толщине стенок левого желудочка (ГЛЖ), систолическому давлению в легочной артерии (СДЛА). ФВ ЛЖ была рассчитана с использованием метода Симпсона в соответствии с рекомендациями Американского общества ЭХО-КГ/Европейской ассоциации ЭХО-КГ (ASE/EAE) [2]. Размер ЛП измерялся в конечной желудочковой систоле в апикальном 4-камерном режиме согласно рекомендациям ASE/EAE [2].

Оценка рисков проводилась с помощью рекомендованных к применению Европейским обществом кардиологов валидизированных шкал: HAS-BLED (риск кровотечений у пациентов с ФП в течение 1 года), CRUSADE (риск госпитальных кровотечений у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST).

Оценка кровотечений проводилась по классификации геморрагических осложнений при терапии непрямыми антикоагулянтами (S.D. Fihn, 1993), в соответствии с которой жизнеугрожающими считались кровотечения, которые привели к нарушениям сердечной и дыхательной деятельности; потребовали проведения хирургического или ангиографического

вмешательства; сопровождалось двумя из трех нижеперечисленных признаков: 1) снижением систолического АД<90 мм рт.ст.; 2) снижением гематокрита <20%; 3) потерей не менее 3 доз крови; привели к таким необратимым состояниям, как инфаркт миокарда, инсульт, слепота, гемоторакс. Малыми считались любые внутренние кровотечения, которые не требовали госпитализации, дополнительного обследования и лечения (гематурия, геморроидальное кровотечение, подкожные гематомы, носовые, субконъюнктивальные кровоизлияния, кровоточивость десен, кровотечение после экстракции зуба, микрогематурия, незначительное появление крови в кале).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью электронных таблиц Excel и пакета прикладных программ Statistica 10 (Statsoft Inc., США). Данные представлены в виде средних величин и среднеквадратичных отклонений (M \pm SD). Для сравнения независимых групп по количественным признакам в зависимости от количества групп и вида распределения признака применялся параметрический метод t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при значениях двустороннего p<0,05. С целью оценки степени параллелизма между двумя количественными рядами изучаемых признаков использовался непараметрический корреляционный анализ – коэффициент корреляции Спирмена. Для построения прогностической модели возможности развития кровотечений у больных, принимающих трехкомпонентную антитромботическую терапию, использовались деревья классификации и нейронные сети.

Результаты

В группе ОКС+ФП (n=201) было 145 (72,1%) мужчин и 56 (27,9%) женщин. Средний возраст составил 68,1 \pm 9,6 лет (максимум – 85 лет, минимум – 25 лет). В группе ОКС+СР (n=205) было 154 (75,1%) мужчины и 51 (24,9%) женщина. Средний возраст составил 61,2 \pm 11,5 лет (максимум – 87 лет, минимум – 33 года).

После выписки из стационара пациентам из группы ОКС+СР была рекомендована ДАТ: 34,5% пациентам были назначены препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК) в комбинации с тикагрелором и 65,5% пациентам – АСК в комбинации с клопидогрелом.

После выписки из стационара выжившим пациентам из группы ОКС+ФП (n=180) была рекомендована ТАТ (АСК+клопидогрел+антикоагулянт) в 62,8% случаях, в остальных случаях назначалась ДАТ (АСК+клопидогрел – 21,1%, АСК+оральный антикоагулянт [ОАК] – 6,1%, клопидогрел+ОАК – 10,0%). Через 6-24 мес от развития ОКС из 153 пациентов (21 умер в стационаре, 19 умерло после выписки из стационара,

Table 1. The frequency of prescribing antithrombotic drugs in patents of group ACS+AF with CHA₂DS₂VASc >1 at discharge from the hospital, as well as the frequency of their use 6-24 months after acute coronary syndrome

Таблица 1. Частота назначения анти тромботических препаратов пациентам группы ОКС+ФП с CHA₂DS₂VASc >1 при выписке из стационара, а также частота их использования через 6-24 мес от развития ОКС

Анти тромботическая терапия	Назначения после выписки из стационара по поводу ОКС (n=180)	Прием препаратов спустя 6-24 мес после выписки по поводу ОКС (n=153)	p
TAT, n (%)	113(62,8)	52(34,6)	<0,01
Нет антикоагулянтного препарата, %	37,2	47,7	0,05
Варфарин, %	35,6	24,2	0,03
Ривароксабан, %	25,0	19,0	0,19
Дабигатран, %	1,1	7,8	<0,01
Апиксабан, %	1,1	1,3	0,87
Летальный исход, n (%)	21(11,6)	19(12,4)	0,83
Утерян контакт, n (%)	0	8(12,4)	<0,01

TAT – тройная анти тромботическая терапия; ОКС – острый коронарный синдром

с 8 утерян контакт) продолжили прием ОАК лишь 55,3% пациентов (n=80), а прием TAT – лишь 34,6% пациентов. Частота назначения анти тромботических препаратов при выписке из стационара, а также частота их использования через 6-24 мес от развития ОКС у пациентов с ФП и количеством баллов по шкале CHA₂DS₂VASc >1 представлена в табл. 1.

Следует отметить, что частота назначения ОАК после выписки из стационара прогрессивно возрастала, начиная с 2015 г. по 2018 г.

Тенденция назначения ОАК в зависимости от года после выписки из стационара по поводу ОКС отражена на рис. 1.

Данная тенденция, вероятно, объясняется повышением доказательной базы снижения риска тромбозомболических осложнений на фоне приема ОАК и повышением уровня знаний врачей в данной области медицины.

Спустя 6-24 мес от момента развития ОКС частота назначения антикоагулянтных препаратов несколько снизилась и составила 52,3%, однако данное снижения явилось статистически незначимым (p=0,05). Но была отмечена тенденция к более частому назначению новых оральных антикоагулянтов (в частности дабигатрана) в противовес варфарину, хотя возможно, точность этих данных отчасти нивелируется малым числом наблюдений.

Спустя 0,5-2 года (в зависимости от времени включения пациента в регистр) проведена оценка выживаемости и частоты развития геморрагических осложнений.

Оценить статус пациентов спустя 6-24 мес после перенесенного эпизода ОКС удалось у 172 пациентов группы ОКС+ФП и у 186 пациентов группы ОКС+СР. Сведения об исходах заболевания у пациентов из сравниваемых групп представлены в табл. 2.

Высокие риски развития кровотечений (62% пациентов с ФП имели 3 и более баллов по шкале HAS-BLED, больший балл по шкале CRUSADE в группе ОКС+ФП в сравнении с группой ОКС+СР) и более преклонный возраст у пациентов с ФП могут объяснить эти данные. Частота развития ИМ в отдаленном периоде не отличалась в группах (табл. 2).

Высокий процент развития кровотечений и малая информативность существующих шкал риска развития кровотечений у группы пациентов, принимающих комбинированную анти тромботическую терапию, подтолкнули нас к построению математических прогностических моделей возможного развития геморрагического синдрома у данной группы пациентов.

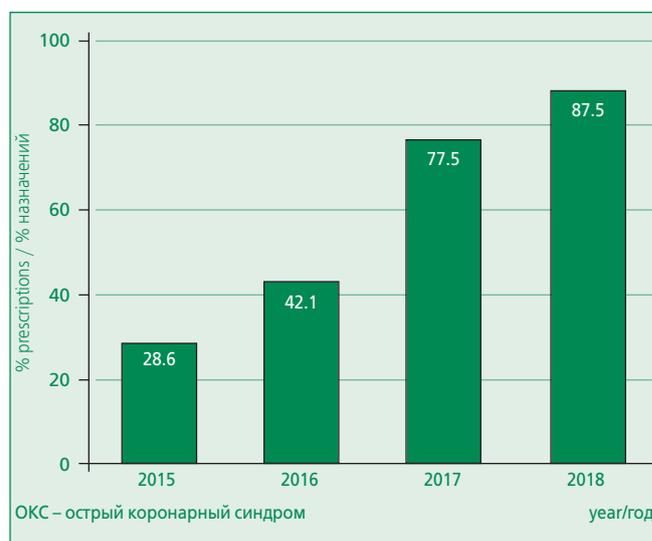


Figure 1. Frequency of prescriptions of oral anticoagulants after discharge from the hospital after acute coronary syndrome in different years

Рисунок 1. Частота назначения ОАК после выписки из стационара по поводу ОКС в зависимости от года

Table 2. Outcomes of the disease
Таблица 2. Исходы заболевания

Параметр	ОКС+ФП (n=201)	ОКС+СП (n=205)	p
Госпитальная летальность, %	10,4(n=21)	3,9(n=8)	<0,01
Контакт с пациентами спустя 6-24 мес после выписки из стационара, n	172	186	
Смерть в течение 6-24 мес, n (%)	19(11)	8(4,3)	<0,01
Ишемический инсульт в течение 6-24 мес, %	6(3,5)	0	<0,01
ИМ в течение 6-24 мес, %	15(7,5)	11(5,4)	0,41
Все кровотечения, n (%) в т.ч.	46(26,7)	0	<0,01
Жизнеугрожающие кровотечения ^а , %	15,2(7 из 46)	0	<0,01
Малые кровотечения ^б , %	84,8(39 из 46)	0	<0,01

^а Геморрагический мозговой инсульт, желудочно-кишечное кровотечение, легочное кровотечение, макрогематурия
^б Носовое, десневое, геморроидальное кровотечение, подкожные кровоизлияния
ОКС – острый коронарный синдром; ФП – фибрилляция предсердий; СП – синусовый ритм; ИМ – инфаркт миокарда

Для построения прогностических моделей предсказания геморрагического синдрома по 52 больным, проходившим курс ТАТ, при помощи непараметрического коэффициента корреляции Спирмена были выявлены показатели (предикторы моделей) со статистически значимыми корреляционными связями с категориальным показателем «кровотечение», имеющим бинарные значения – да (было кровотечение), нет (не было). Это такие показатели как: аневризма (да, нет), РПС – ранняя постинфарктная стенокардия (да, нет), количество тромбоцитов крови ($10^9/л$), ЭКГ-показатели и показатели ЭХО-КГ – ЛП, ГЛЖ, СДЛА. Для большей достоверности результата предсказания строили две альтернативные модели – методом «деревья классификации» и нейронными сетями, реализованными в среде широко известного в России статистического пакета Statistica [14, 15].

Деревья классификации осуществляют ветвление по одному предиктору только по двум возможным направлениям. В отличие от нейронных сетей деревья классификации позволяют графически представить результаты ветвлений и допускают абсолютную прозрачность процедуры классификации вплоть до возможности пользователю самостоятельно сделать прогноз при помощи дерева. Деревья классификации, как и нейронные сети, в окончательную прогностическую модель могут включить не все показатели, характеризующие объекты – будут включены наиболее информативные для данной модели. Для 52 больных, представляющих для дерева обучающую выборку больных (у 36 отсутствовало кровотечение, у 16 – было), дискриминантным одномерным ветвлением с правилом «прямая остановка ветвления», доли неверно классифицированных объектов в терминальной вершине – 0,04, было построено приемлемое по размеру и количеству ошибочных классификаций дерево с 14 вершинами (рис. 2). Вершины (узлы) дерева изображены в виде прямоугольников, их номера написаны

в левом верхнем углу, над которым указано количество больных, отнесенных методом к этому узлу. Внутри каждой вершины графа дерева изображены столбчатые диаграммы, представляющие классы (группы) больных по наличию кровотечения. Вершины, не допускающие дальнейшего ветвление, называются терминальными.

Прогностические возможности дерева можно характеризовать количеством ошибочно классифицированных больных обучающей выборки, представленных в табл. 3. Из таблицы следует, что из 36 больных без кровотечения (нет), трое (8,3%) ошибочно классифицированы деревом как с кровотечением (да). Из 16 больных с кровотечением все верно определены как с кровотечением, т.е. 0 ошибочных классификаций.

По дереву классификации составлена модель классификации в виде алгоритма, состоящего из 13 шагов.

Алгоритм дерева классификации

Шаг 1. Если СДЛА $\leq 40,11841$, то переходим к шагу 2, в противном случае переходим к шагу 9.

Шаг 2. Если СДЛА $\leq 31,67585$, то переходим к шагу 3, в противном случае, больной принадлежит к классу «нет».

Шаг 3. Если РПС=да, то больной принадлежит к классу «нет», в противном случае переходим к шагу 4.

Шаг 4. Если ЭКГ=элевация, или ТП, или инверсия, то переходим к шагу 5, в противном случае больной принадлежит к классу «да».

Шаг 5. Если аневризма=нет, то переходим к шагу 6, в противном случае больной принадлежит к классу «да».

Шаг 6. Если ГЛЖ $\leq 12,42204$, то больной принадлежит к классу «нет», в противном случае переходим к шагу 7.

Prediction of the Hemorrhagic Syndrome
Прогнозирование развития геморрагического синдрома

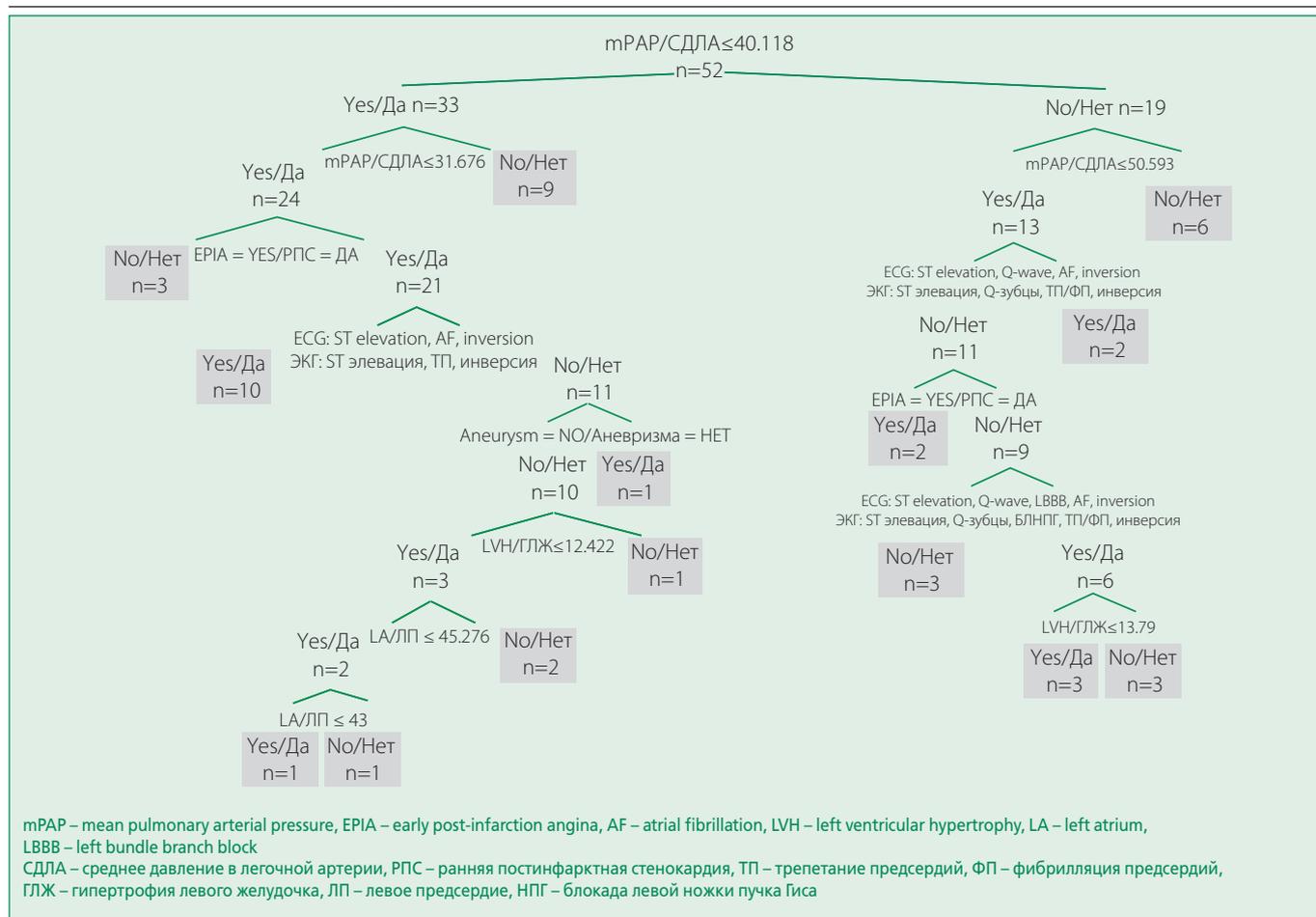


Figure 2. Classification tree by bleeding groups (yes, no)

Рисунок 2. Дерево классификации по группам кровотечения (да, нет)

Шаг 7. Если ЛП ≤ 45,276, то переходим к шагу 8, в противном случае больной принадлежит к классу «да».

Шаг 8. Если ЛП ≤ 42,27608, то больной принадлежит к классу «да», в противном случае больной принадлежит к классу «нет».

Шаг 9. Если СДЛА ≤ 50,59346 13, то переходим к шагу 10, в противном случае больной принадлежит к классу «нет».

Шаг 10. Если ЭКГ = элевация, или рубцы, или блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), или ТП, или ФП, или инверсия – переходим к шагу 11, в противном случае больной принадлежит к классу «да».

Шаг 11. Если РПС = да, то больной принадлежит к классу «нет», в противном случае переходим к шагу 12.

Шаг 12. Если ЭКГ = рубцы, или депрессия, или инверсия, или БЛНПГ, или ТП, или ФП, то больной принадлежит к классу «нет», в противном случае переходим к шагу 13

Шаг 13. Если ГЛЖ ≤ 13,78973, то больной принадлежит к классу «да», в противном случае больной принадлежит к классу «нет».

Нейронные сети, как и деревья классификации, являются обучающимися системами [14,15], поэтому программа разделила 52 больных на 3 группы –

Table 3. Number of erroneous classifications

Таблица 3. Количество ошибочных классификаций

Класс	Ошибки классификации на обучающей выборке. Предсказанные (строки) и наблюдаемые (столбцы). Объем обучающей выборки 52	
	Класс нет	Класс да
Нет	-	0 (0%)
Да	3 (8,3%)	-

Table 4. Characteristics of the neural network to predict the possibility of bleeding

Таблица 4. Характеристика нейронной сети для прогнозирования возможности кровотечений

Ном Размер сети	Топология	Обучающая производительность	Тестовая производительность	К Контрольная производительность	Алгоритм обучения	Ф Функция ошибки	Функция активации нейронов скрытого слоя	Функция актив выходного слоя
41	MLP 15-3-2	94,73684	100	100	BF GS 51	SOS	Exponential	Exponential

обучающую, контрольную и тестовую, которые содержали данные, соответственно, 38, 7 и 7 больных. Программой *statistica neural network* было сгенерировано 50 сетей – многослойных персептронов (MLP), из которых выбрана сеть под номером 41 с топологией

MLP 15-3-2 (табл. 4), обладающая наилучшими прогностическими способностями. Первое число указывает на количество переменных в модели сети – 15, вычисляется как сумма числа количественных показателей (4): СДЛА, ЛП, ГЛЖ, тромбоциты, и значений

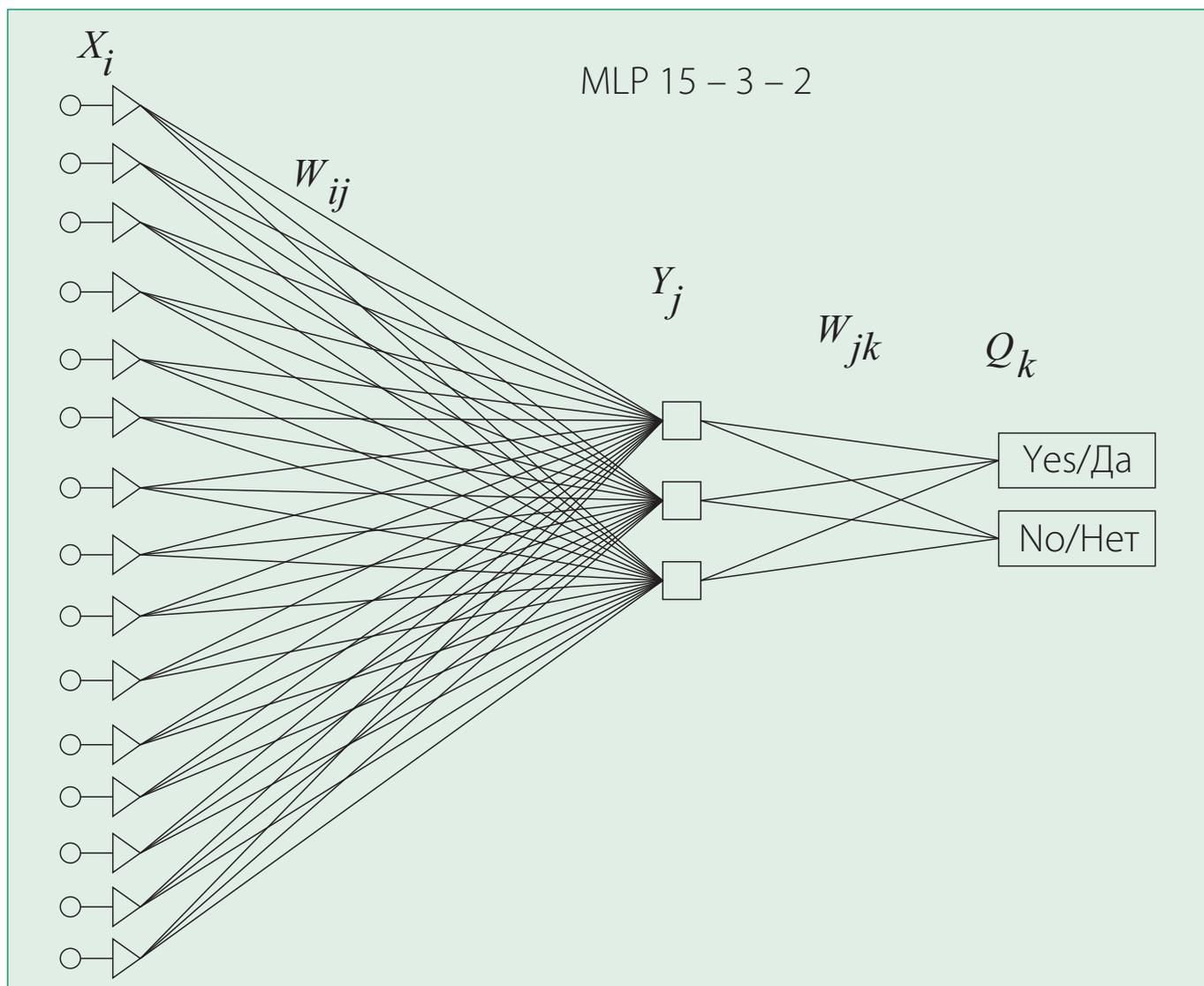


Figure 3. Neural network architecture MLP 15-8-2

Рисунок 3. Архитектура нейронной сети MLP 15-8-2

качественных показателей ЭКГ (7), РПС (2), аневризма (2), т.е. $4+7+2+2=15$. Второе и третье указывают на число скрытых и выходных нейронов в модели. В трех последующих столбцах таблицы отображена производительность сетей в обучающей, тестовой и контрольной выборке, которая представляет собою процент верно классифицированных объектов (в нашем случае – больных). Очевидно, чем выше производительность, тем точнее прогноз. Далее указаны: алгоритм обучения сетей BFGS, являющийся итерационным процессом численной оптимизации с 51 итерациями; функция ошибки SOS – корень из суммы квадратов отклонений предсказанной переменной от исходной; экспоненциальные функции активации скрытых и выходных нейронов.

Архитектура нейронной сети представлена на рис. 3. Число слоев в сети – 3, промежуточный слой Y_j содержит 3 элемента ($j=3$). На первом слое X_i ($i=15$) – 15 нейронов, соответствующих входным показателям, 4 – количественным показателям и 3 – качественным, принимающим 11 различных значений. На последнем слое Q_k ($k=2$) – 2 нейрона, которые прогнозируют возможность кровотечения у пациентов – «да» и «нет».

На основе построенной нейронной сети и деревьев классификации был разработан программный модуль в среде программирования Microsoft Visual C# 2015, позволяющий автоматизировать прогнозирование кровотечений у пациентов, принимающих 3-х компонентную смесь. Интерфейс диалогового окна предельно прост, пользователю достаточно в соответствующие поля ввести значения показателей и щелкнуть по кнопке *Рассчитать*, для приведения окна в исходное состояние необходимо щелкнуть по кнопке *Сброс*.

Обсуждение

Ведение пациентов с ФП и сопутствующим ОКС чревато неопределенностью. Обычная современная практика заключается в назначении этим пациентам тройной антитромбоцитарной терапии, что сопровождается развитием кровотечений.

Согласно недавнему исследованию, основанному на реестре и включившему 54321 пациентов с ФП, принимающих оральные антикоагулянтные препараты, у 4,5% было зафиксировано кровотечение в течение среднего периода наблюдения 403 дня [16]. Вполне вероятно, что значительное количество этих кровотечений можно было бы предотвратить, если бы

были выявлены пациенты с высоким риском кровотечения и предприняты профилактические меры до начала или во время лечения. Доступные шкалы для оценки риска кровотечений, связанных с использованием оральных антикоагулянтов, ограничены, так как большинство существующих показателей риска кровотечений были разработаны в период времени до использования новых оральных антикоагулянтов (апиксабан, дабигатран, ривароксабан) [17-19]. Целью этого исследования было выявление факторов риска кровотечений в когорте пациентов с ФП и ОКС. Была получена модель оценки риска кровотечений, которая могла бы позволить клиницисту быстро выявлять пациентов с высоким риском, нуждающихся в более пристальном внимании и последующем наблюдении. Как правило, использование оценок риска не означает, что общеизвестные факторы риска, не включенные в оценку риска, не должны приниматься во внимание. Простая оценка риска может быть использована в качестве практического и быстрого инструмента, но следует принимать во внимание и другие факторы риска.

Заключение

На примере выборки из 52 больных, страдающих острым коронарным синдром в сочетании с фибрилляцией предсердий, построены классификационные модели с последующей разработкой программного модуля, автоматизирующего прогнозирование возможных кровотечений у больных, принимающих трехкомпонентную антитромботическую терапию. Модели содержат как количественные клинические показатели, так и качественные (категориальные). Современный уровень развития технологий анализа данных открывает для медицины широкие горизонты по решению различных задач на реальных медицинских данных (не переводя их в балльные шкалы риска), включающих прогнозирование диагноза заболевания, стадии заболевания, исхода лечения, возможных осложнений и т.д. Высокая достоверность таких систем может быть обеспечена большими объемами накопленных на серверах медицинских данных.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Jabre P, Roger V.L., Murad M.H., et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2011;123:1587-93. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.986661.
2. ACC/AHA Task Force Members. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130:199-267. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000041.
3. Hansen M.L., Sorensen R., Clausen M.T., et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010;170:1433-41. DOI:10.1001/archinternmed.2010.271.
4. Persson J., Lindbaeck J., Hofman-Bang C., et al. Efficacy and safety of clopidogrel after PCI with stenting in patients on oral anticoagulants with acute coronary syndrome. *Euro Intervention*. 2011;6:1046-52. DOI:10.4244/EIJV6I9A183.
5. Guasch E., Sionis A., Reverter J.C., et al. Safety issues of adjunctive clopidogrel in patients discharged after percutaneous coronary intervention with stent placement and requiring oral anticoagulation. *Int J Cardiol*. 2011;146:e1-e4. DOI:10.1016/j.ijcard.2008.12.170.
6. Gao F., Zhou Y.J., Wang Z.J., et al. Comparison of Different Antithrombotic Regimens for Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Drug-Eluting Stent Implantation. *Circ J*. 2010;74:701-8. DOI:10.1253/circj.CJ-09-0880.
7. Zhao H.J., Zheng Z.T., Wang Z.H., et al. "Triple Therapy" Rather Than "Triple Threat" A Meta-analysis of the Two Antithrombotic Regimens After Stent Implantation in Patients Receiving Long-term Oral Anticoagulant Treatment. *Chest*. 2011;139(2):260-70. DOI:10.1378/chest.09-3083.
8. Maegdefessel L., Schlitt A., Faerber J., et al. Anticoagulant and/or antiplatelet treatment in patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention. A single-center experience. *Med Klin (Munich)*. 2008;103(9):628-32. DOI:10.1007/s00063-008-1101-4.
9. Rubboli A., Halperin J.L. Antithrombotic therapy with warfarin, aspirin and clopidogrel is the recommended regime in anticoagulated patients who present with an acute coronary syndrome and/or undergo percutaneous coronary interventions. *Thromb Haemost*. 2008;100(5):752-3.
10. DeEugenio D., Kolman L., DeCaro M., et al. Risk of major bleeding with concomitant dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients receiving long-term warfarin therapy. *Pharmacotherapy*. 2007;27(5):691-6. DOI:10.1592/phco.27.5.691.
11. Rubboli A., Colletta M., Herzfeld J., et al. Peri-procedural and medium-term antithrombotic strategies in patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary angiography and intervention. *Coron Artery Dis*. 2007;18:193-9. DOI:10.1097/MCA.0b013e328012a964.
12. Authors/Task Force Members, Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R., et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-47. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs253.
13. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R., et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100. DOI:10.1378/chest.10-0134.
14. Khalafyan A.A. STATISTICA 6. Mathematical statistics with elements of probability theory. Moscow: Binom; 2010 (In Russ.) [Халафян А.А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей. М.: Бином; 2010].
15. Borovikov V.P., ed. Neural networks STATISTICA Neural Networks. Methodology and technologies of modern data analysis: a textbook (2nd ed.). Moscow: Hot Line - Telecom; 2008 (In Russ.) [Боровиков В.П., ред. Нейронные сети STATISTICA Neural Networks. Методология и технологии современного анализа данных: учебное пособие. 2-е изд. М.: Горячая линия – Телеком; 2008].

About the Authors:

Zoya G. Tatarintseva – MD, Cardiologist, Head of Cardiology Department №4, Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital №1

Elena D. Kosmacheva – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy №1, Kuban State Medical University; Deputy Chief Physician, Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital №1

Sofia V. Kruchinova – MD, Postgraduate Student, Chair of Therapy №1, Kuban State Medical University; Cardiologist, Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital №1

Vera A. Akinshina – PhD (Pedagogics), Associate Professor, Chair of Applied Mathematics, Kuban State Medical University

Aleksan A. Khalafyan – PhD (Technical), Professor, Chair of Applied Mathematics, Kuban State Medical University

Сведения об авторах:

Татаринцева Зоя Геннадьевна – врач-кардиолог, зав. кардиологическим отделением №4, НИИ-ККБ №1 им. профессора С.В. Очаповского

Космачева Елена Дмитриевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии №1, КубГМУ; зам. главного врача по лечебной части, НИИ-ККБ №1 им. профессора С.В. Очаповского

Кручинова София Владимировна – аспирант, кафедра терапии №1, КубГМУ; врач-кардиолог НИИ-ККБ №1 им. профессора С.В. Очаповского

Акиншина Вера Александровна – к.п.н., доцент, кафедра прикладной математики, КубГМУ

Халафян Алексан Альбертович – д.т.н., профессор, кафедра прикладной математики, КубГМУ