

Алгоритм отбора предикторов и прогнозирование фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования

Гельцер Б. И.¹, Шахгельдян К. И.^{1,2}, Рублев В. Ю.¹, Щеглов Б. О.¹, Кокарев Е. А.³

Цель. Разработка алгоритма отбора предикторов и моделей прогнозирования фибрилляции предсердий (ФП) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после коронарного шунтирования (КШ).

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование по данным 886 историй болезни пациентов с ИБС в возрасте от 35 до 81 года с медианой 63 года, которым выполнялось изолированное КШ в условиях искусственного кровообращения. Из исследования были исключены 85 больных с ФП в анамнезе. Было выделено 2 группы лиц, первую из которых составили 153 (19,1%) больных с впервые зарегистрированными пароксизмами ФП, вторую — 648 (80,9%) больных без нарушения сердечного ритма. Дооперационный клинико-функциональный статус оценивали с помощью 100 факторов. Для обработки и анализа данных использовали методы хи-квадрат, Фишера, Манна-Уитни, однофакторную логистическую регрессию (ЛР), а для разработки прогностических моделей — многофакторную ЛР и искусственные нейронные сети (ИНС). Границы прогностически значимых диапазонов потенциальных предикторов определяли путем пошаговой оценки отношения шансов и p-value. Точность моделей оценивали по 4 метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность, специфичность и точность.

Результаты. Комплексный анализ показателей дооперационного статуса больных позволил выделить 11 факторов с наибольшим предиктивным потенциалом, линейно и нелинейно связанных с развитием послеоперационной ФП (ПоФП). К ним относились возраст (55-74 года для мужчин и 60-78 лет — для женщин), передне-задний и верхне-нижний размеры левого предсердия, поперечный и продольный размеры правого предсердия, недостаточность трикуспидального клапана, конечный систолический размер левого желудочка >49 мм, RR 1000-1100 мс, PQ 170-210 мс, QRS 50-80 мс, QT (>420 мс для мужчин и >440 мс — для женщин) и хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса 45-60%. Метрики лучшей прогностической модели ИНС составили по AUC 0,75, специфичности 0,73, чувствительности 0,74 и точности 0,73. Значения большинства показателей лучшей модели на основе многофакторной ЛР были ниже (0,75; 0,7; 0,68 и 0,7, соответственно).

Заключение. Разработанный алгоритм отбора предикторов позволил верифицировать их прогностически значимые числовые диапазоны и весовые коэффициенты, характеризующие степень влияния на развитие ПоФП. Прогностическая модель на основе ИНС обладает более высокой точностью по сравнению с многофакторной ЛР.

Ключевые слова: послеоперационная фибрилляция предсердий, коронарное шунтирование, предикторы, прогностические модели, искусственные нейронные сети.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ в рамках научных проектов № 18-29-03131 и № 19-29-01077.

¹ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, Школа биомедицины, Приморский край, о. Русский, пос. Аякс; ²ФГБОУ ВО Владивостокский государственный университет экономики и сервиса, институт информационных технологий, Владивосток; ³ГБУЗ Приморская Краевая клиническая больница № 1, Владивосток, Россия.

Гельцер Б. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор департамента клинической медицины школы медицины, ORCID: 0000-0002-9250-557X, Шахгельдян К. И. — д.т.н., профессор, зав. лабораторией анализа больших данных в биомедицине и здравоохранении школы медицины, ORCID: 0000-0002-4539-685X, Рублев В. Ю.* — аспирант школы медицины, врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-7620-4454, Щеглов Б. О. — аспирант школы биомедицины, ORCID: 0000-0002-2262-1831, Кокарев Е. А. — к.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра, ORCID: 0000-0002-8726-0491.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dr.rublev.v@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ИНС — искусственная нейронная сеть, КСР — конечный систолический размер, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ЛР — логистическая регрессия, НТК — недостаточность трикуспидального клапана, ОШ — отношение шансов, ПоФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, ПП — правое предсердие, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭИБ — электронные истории болезни, AUC — площадь под ROC-кривой.

Рукопись получена 25.05.2021

Рецензия получена 16.06.2021

Принята к публикации 03.07.2021



Для цитирования: Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Рублев В. Ю., Щеглов Б. О., Кокарев Е. А. Алгоритм отбора предикторов и прогнозирование фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4522. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4522

Algorithm for selecting predictors and prognosis of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting

Geltser B. I.¹, Shakhgeldyan K. I.^{1,2}, Rublev V. Yu.¹, Shcheglov B. O.¹, Kokarev E. A.³

Aim. To develop an algorithm for selecting predictors and prognosis of atrial fibrillation (AF) in patients with coronary artery disease (CAD) after coronary artery bypass grafting (CABG).

Material and methods. This retrospective study included 886 case histories of patients with CAD aged 35 to 81 years (median age, 63 years; 95% confidence interval [63; 64]), who underwent isolated CABG under cardiopulmonary bypass. Eighty-five patients with prior AF were excluded from the study. Two groups of persons were identified, the first of which consisted of 153 (19,1%) patients with newly recorded AF episodes, the second — 648 (80,9%) patients without cardiac

arrhythmias. Preoperative clinical and functional status was assessed using 100 factors. Chi-squared, Fisher, and Mann-Whitney tests, as well as univariate logistic regression (LR) were used for data processing and analysis. Multivariate LR and artificial neural networks (ANN) were used to develop predictive models. The boundaries of significant ranges of potential predictors were determined by stepwise assessment of the odds ratio and p-value. The model accuracy was assessed using 4 metrics: area under the ROC-curve (AUC), sensitivity, specificity, and accuracy. **Results.** A comprehensive analysis of preoperative status of patients made it possible to identify 11 factors with the highest predictive potential, linearly and

nonlinearly associated with postoperative AF (PAF). These included age (55-74 years for men and 60-78 years for women), anteroposterior and superior-inferior left atrial dimensions, transverse and longitudinal right atrial dimensions, tricuspid valve regurgitation, left ventricular end systolic dimension >49 mm, RR length of 1000-1100 ms, PQ length of 170-210 ms, QRS length of 50-80 ms, QT >420 ms for men and >440 ms for women, and heart failure with ejection fraction of 45-60%. The metrics of the best predictive ANN model were as follows: AUC — 0,75, specificity — 0,73, sensitivity — 0,74, and accuracy — 0,73. These values in best model based on multivariate LR were lower (0,75; 0,7; 0,68 and 0,7, respectively).

Conclusion. The developed algorithm for selecting predictors made it possible to verify significant predictive ranges and weight coefficients characterizing their influence on PAF development. The predictive model based on ANN has a higher accuracy than multivariate HR.

Keywords: postoperative atrial fibrillation, coronary artery bypass grafting, predictors, predictive models, artificial neural networks.

Relationships and Activities. This work was supported by Russian Foundation for Basic Research grants within the research projects № 18-29-03131 and № 19-29-01077.

¹Far Eastern Federal University, School of Biomedicine, Primorsky Krai, Russky Island, Ajax; ²Vladivostok State University of Economics and Service, Institute of Information Technologies, Vladivostok; ³Primorsky Regional Clinical Hospital № 1, Vladivostok, Russia.

Geltser B. I. ORCID: 0000-0002-9250-557X, Shakhgelyan K. I. ORCID: 0000-0002-4539-685X, Rublev V. Yu. * ORCID: 0000-0001-7620-4454, Shcheglov B. O. ORCID: 0000-0002-2262-1831, Kokarev E. A. ORCID: 0000-0002-8726-0491.

*Corresponding author:
dr.rublev.v@gmail.com

Received: 25.05.2021 **Revision Received:** 16.06.2021 **Accepted:** 03.07.2021

For citation: Geltser B. I., Shakhgelyan K. I., Rublev V. Yu., Shcheglov B. O., Kokarev E. A. Algorithm for selecting predictors and prognosis of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4522. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4522

Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПоФП) относится к наиболее частым осложнениям кардиохирургических вмешательств и фиксируется у 35-40% больных [1-3]. Несмотря на разработку многочисленных профилактических стратегий за последние несколько десятилетий, частота развития этой аритмии существенно не изменилась [4, 5]. Негативные последствия ПоФП ассоциированы прежде всего с 4-кратным повышением риска развития асистолии, ишемического инсульта, кровотечений, острой почечной недостаточности, а также 2-кратным повышением смертности на 30-дневном и 6-мес. горизонтах наблюдений [6]. Несмотря на отсутствие универсальной патофизиологической концепции, описывающей единый механизм развития ПоФП, предполагается, что в ее основе лежит комбинация альтерирующих факторов местного и системного воспаления. Для верификации степени риска развития ПоФП в различных исследованиях анализировался широкий спектр потенциальных периоперационных предикторов [4, 6, 7]. У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после коронарного шунтирования (КШ) чаще всего в роли предикторов ПоФП выступали следующие факторы: возраст старше 65 лет, мужской пол, индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м², стенокардия III-IV функционального класса (ФК), артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе и наличие клапанных пороков сердца [8, 9]. В отдельных исследованиях в качестве предикторов ПоФП были верифицированы индикаторы системной воспалительной реакции (провоспалительные цитокины, С-реактивный белок, соотношения нейтрофилов и лимфоцитов,

тромбоцитов и лимфоцитов, уровень скорости оседания эритроцитов и др.), что иллюстрировалось наличием их взаимосвязей с вероятностью развития аритмии [10]. На основе методов математической статистики был разработан ряд прогностических шкал, в которых для оценки вероятности развития ПоФП были использованы предикторы, характеризующие предоперационный статус больных: POAF (Post-operative atrial fibrillation), Koles и PAFAC (Predictors of AF After CABG) [11-13]. Кроме того, в ряде работ прогнозирование ПоФП осуществлялось по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, клинические показатели которых (женский пол, возраст, АГ и др.) были линейно ассоциированы с вероятностью ее развития [14]. Вместе с тем, несмотря на значительное количество публикаций, в которых анализируется предиктивный потенциал факторов риска ПоФП, до настоящего времени унифицированные клинические шкалы для ее прогнозирования не разработаны.

В последние годы для реализации прогностических исследований в клинической и превентивной кардиологии все шире используются методы машинного обучения, в т.ч. искусственные нейронные сети (ИНС) [15]. Прогностические модели на основе ИНС демонстрируют более высокую точность по сравнению с традиционными статистическими методами [16]. Их применение позволяет не только автоматизировать обработку и анализ больших данных, но и выявлять на этой основе скрытые или неочевидные закономерности, а также извлекать новые знания, необходимые для стратификации рисков неблагоприятных событий.

Цель исследования состояла в разработке алгоритма отбора предикторов и прогнозирования ПоФП у больных ИБС после КШ.

Материал и методы

Выполнено ретроспективное исследование, для реализации которого были получены данные из электронных историй болезни (ЭИБ) 886 больных ИБС (181 женщина и 685 мужчин) в возрасте от 35 до 81 года с медианой (МЕ) 63 года и 95% доверительным интервалом (ДИ) [63; 64], которым выполнялось изолированное КШ в условиях искусственного кровообращения в период с 2008 по 2019гг на базе кардиохирургического отделения ГБУЗ “Приморская краевая клиническая больница № 1” г. Владивостока. Все больные до КШ получали стандартную медикаментозную терапию ИБС (продолжительные нитраты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, фиксированные комбинации). Из исследования были исключены больные с любой формой фибрилляции предсердий (ФП) в анамнезе. Общее количество таких больных составило 85 человек, у 25 из которых до проведения КШ фиксировалась пароксизмальная форма ФП, у 21 — персистирующая, у 39 — хроническая. Таким образом, набор данных был представлен результатами обследования 801 больного ИБС. Верификация ПоФП осуществлялась по результатам непрерывного мониторинга электрокардиограммы в течение не <96 ч после КШ. Среди обследованной когорты было выделено 2 группы лиц. В первую из них вошли 153 (19,1%) больных, у которых в послеоперационном периоде были зарегистрированы пароксизмы ФП, во вторую — 648 (80,9%) больных без нарушений сердечного ритма. Дооперационный уровень электролитов в крови (K, Na, Ca) в группах сравнения не различался и был исключен из дальнейшего анализа. Госпитальная летальность в первой группе составила 9,8% (15 пациентов), а во второй — 4,6% (30 пациентов). Причиной смерти у 12 больных первой группы был интра- и послеоперационный ИМ, в остальных случаях исходы были связаны с развитием панкреонекроза (1), субарахноидального кровоизлияния (1) и медиастинита (1). Во второй группе у 24 пациентов установленной причиной смерти был послеоперационный ИМ, у 6 — острая почечная недостаточность.

Дизайн нашего исследования соответствовал концепции скрининговой системы EuroSCORE II, в которой выделение предикторов для прогнозирования конечной точки осуществляется по результатам анализа дооперационного клинико-функционального статуса больных. Последний оценивали с помощью 100 факторов, основные из которых представлены в таблице 1. Для обработки и анализа сведения из ЭИБ были преобразованы в набор данных. 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 [17]. Определяли индексированный к площади тела объем левого предсердия (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 [18], а также продольный (RA1) и поперечный (RA2) размеры правого предсердия (ПП). В процессе статистической обработки данных у всех больных рассчитывали ИМТ, а также эхокардиографические индикаторы гипертрофии левого желудочка (ЛЖ): индекс относительной толщины 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 [19]. 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 машинного обучения. Первые из них были представлены тестами Хи-квадрат, Фишера, Манна-Уитни и однофакторной логистической регрессией (ЛР) с расчетом весовых коэффициентов. Вторые — многофакторной ЛР и ИНС. Архитектура ИНС подбиралась путем максимизации площади под ROC-кривой (AUC) и состояла из двух скрытых слоев по 90 и 80 нейронов в каждом. В качестве функции активации ИНС использовался “sigmoid”. Точность моделей оценивали по 4 метрикам качества: AUC, чувствительность (Sen), специфичность (Spec) и точность (Acc). Разработка моделей включала процедуру кросс-валидации методом k-блоков. Модели были разработаны на обучающей выборке (9/10) пациентов и верифицированы на тестовой (1/10).

Исследование включало 4 этапа. На первом из них применяли статистический анализ, с помощью которого проводили межгрупповые сравнения потенциальных предикторов ПоФП. Для непрерывных переменных использовали тест Манна-Уитни, т.к. предварительная оценка близости данных к нормальному распределению методом Шапиро-Уилка показала отрицательный результат. Для сравнения категориальных переменных использовали критерий хи-квадрат, а для оценки отношения шансов (ОШ) и их ДИ — точный тест Фишера. На втором этапе с помощью данных методов определяли границы значений анализируемых факторов с наилучшим предиктивным потенциалом. Данная процедура включала проверку гипотез о равенстве распре-

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика больных

Показатели	Объем выборки	1 группа, n=153	2 группа, n=648	ОШ, 95% ДИ	p-value
Возраст, лет	801	64 [63; 66]	63 [62; 64]		0,00076
Женский пол, абс./%	801	39 (25,5%)	134 (20,7%)	1,3 [0,86; 1,97]	0,23
ИМТ, кг/м ²	708	27,7 [26,8; 29,1]	28,2 [27,7; 28,7]		0,64
ХСН III-IV ФК, абс. (%)	790	38 (24,8%)	91 (14%)	2 [1,3; 3]	0,0023
ИМ в анамнезе, абс. (%)	774	30 (19,6%)	122 (18,8%)	1,04 [0,66; 1,6]	0,96
АГ, абс. (%)	797	146 (95,4%)	590 (91%)	1,88 [0,89; 4,6]	0,15
ФВ, %	783	59 [57; 60]	60 [60; 60]		0,039
ОИММЛЖ, %	641	1,04 [0,99; 1,11]	1,01 [0,98; 1,03]		0,07
ИОТ, отн. ед.	731	0,42 [0,4; 0,43]	0,42 [0,41; 0,42]		0,91
КСР ЛЖ, мм	733	350 [330; 360]	340 [330; 350]		0,037
Давление в легочной артерии, мм рт.ст.	726	25 [25; 25]	25 [24; 25]		0,72
Аортальный стеноз, абс. (%)	801	6 (3,9%)	21 (3,2%)	1,2 [0,44; 3]	0,86
НТК, абс. (%)	801	34 (22,2%)	79 (12,2%)	2 [1,3; 3,2]	0,002
НМК, абс. (%)	801	61 (40%)	227 (35%)	1,2 [0,85; 1,8]	0,303
НАК, абс. (%)	801	16 (10,5%)	61 (9,4%)	1,13 [0,6; 2]	0,81
LA1, мм	734	38 [38; 40]	40 [39; 40]		0,2
LA2, мм	734	41 [40; 42]	39 [39; 40]		0,026
LA3, мм	734	38 [37; 39]	37 [36; 37]		0,013
LA2×LA3, мм ²	734	160 [147; 168]	144 [141; 148]		0,011
Индекс объема ЛП, мл/м ²	734	32,6 [30,6; 34,3]	30,5 [29,3; 31,5]		0,15
RA1, мм	734	39,5 [3,9; 40]	37 [36; 37]		0,00007
RA2, мм	734	43 [41; 43]	39 [38; 40]		0,00003
RA1×RA2, мм ²	734	164 [160; 176]	144 [140; 148]		0,000012
P, мс	801	100 [100; 100]	100 [100; 100]		0,12
PQ, мс	801	160 [150; 160]	150 [140; 150]		0,1
QRS, мс	801	80 [80; 100]	100 [80; 100]		0,0019
RR, мс	761	936,5 [909; 1000]	920 [882,4; 950]		0,22
QT, мс	761	400 [400; 410]	400 [380; 400]		0,00012
Клиренс креатинина, мкмоль/л	633	73,1 [67,2; 78,1]	74 [71,7; 76,6]		0,49
ХБП, абс. (%)	801	17 (11,1%)	62 (9,6%)	1,2 [0,65; 2,1]	0,67
ХОБЛ, абс. (%)	801	18 (11,8%)	68 (10,6%)	1,13 [0,63; 1,92]	0,8
СД, абс. (%)	801	37 (24,2%)	153 (23,6%)	1 [0,7; 1,6]	0,96
Ранее перенесенный инсульт	801	10 (6,5%)	41 (6,3%)	1 [0,48; 2]	1

Примечание: ОШ рассчитывались только для категориальных признаков.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — систолическое и диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИОТ — индекс относительной толщины задней стенки левого желудочка, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОИММЛЖ — относительный индекс массы миокарда левого желудочка, НАК — недостаточность аортального клапана, НМК — недостаточность митрального клапана, НТК — недостаточность трикуспидального клапана, ОШ — отношение шансов, ПП — правое предсердие, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, LA1 — медиально-латеральный размер левого предсердия, LA2 — передне-задний размер левого предсердия, LA3 — верхне-нижний размер левого предсердия, RA1 — продольный размер правого предсердия, RA2 — поперечный размер правого предсердия.

лений признаков в группах сравнения. Выделение прогностически значимых диапазонов осуществляли с шагом тестирования 0,05-0,1 усл. ед. для различных показателей. Критериям отбора соответствовали границы значений факторов, p-value которых имели минимальную, а ОШ — максимальную величину. На третьем этапе исследования по нормированным признакам с помощью однофакторной ЛР определяли весовые коэффициенты, соответствующие значимости влияния отдельных признаков на развитие

ПоФП. На четвертом этапе были разработаны многофакторные модели на основе ЛР и ИНС, структура которых пошагово дополнялась потенциальными предикторами ПоФП с оценкой метрик качества. При увеличении значений последних считали, что включенный в модель показатель может рассматриваться в качестве предиктора ПоФП. Обработка и анализ данных выполнялись на языке R в среде R-studio и языке Python с помощью пакетов keras и tensorflow.

Таблица 2

Границы значений факторов риска ПоФП с наилучшим предиктивным потенциалом

	1 группа, n=153	2 группа, n=648	ОШ, 95% ДИ	p-value
Возраст, лет	142 (92,8%)	511 (78,9%)	3,4 [1,9; 6,9]	0,0001
М 55-74				
Ж 60-78				
ФВ, % 45-60%	81 (52,9%)	268 (41,4%)	1,68 [1,17; 2,42]	0,0058
КСР >49 мм	7 (4,6%)	11 (1,7%)	2,9 [1,05; 7,7]	0,049
LA2×LA3 >160 мм ²	67 (43,8%)	191 (29,5%)	2,1 [1,4; 3]	0,0002
RA1×RA2 >150 мм ²	92 (60%)	269 (41,5%)	2,5 [1,7; 3,8]	<0,0001
PQ 170-210 мс	38 (24,8%)	47 (7,3%)	2,2 [2,6; 6,8]	0,0004
QRS 50-80 мс	88 (57,5%)	303 (46,8%)	1,53 [2,2; 14,4]	0,021
RR 1000-1100 мс	70 (45,8%)	175 (27%)	2 [1,4; 2,9]	0,00033
QT, мс	45 (30,8%)	100 (16,3%)	2,3 [1,5; 3,5]	0,00013
М >420 мс				
Ж >440 мс				

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, Ж — женщины, М — мужчины, ОШ — отношение шансов, ФВ — фракция выброса, LA2 — передне-задний размер левого предсердия, LA3 — верхне-нижний размер левого предсердия, RA1 — продольный размер правого предсердия, RA2 — поперечный размер правого предсердия, КСР — конечный систолический размер.

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 11 параметрам, к которым относились возраст пациентов, ХСН III-IV ФК, фракция выброса (ФВ), LA2, LA3, RA1, RA2, длительность интервалов QRS и QT, недостаточность трикуспидального клапана (НТК), конечный систолический размер (КСР) ЛЖ (табл. 1). При этом наибольшая достоверность различий в группах сравнения имела место у показателей RA1, RA2 и длительности интервала QT (p-value <0,0001). По отношению к лицам без аритмии у больных ПоФП размеры ЛП (LA2, LA3) были значимо выше, а длительность QRS достоверно меньше. Последующее тестирование данных показало, что произведение показателей LA2 и LA3, а также RA1 и RA2 имели более высокую статистическую значимость межгрупповых различий, чем изолированные размеры предсердий, что учитывалось на дальнейших этапах исследования. Менее заметные, но статистически значимые отличия больных с ПоФП от лиц без аритмии ассоциировались с их более старшим возрастом, увеличением КСР ЛЖ, сокращением продолжительности интервала QRS, а также существенно большей (в 1,8 раза) распространенностью ХСН III-IV ФК и наличием НТК. Необходимо отметить, что различные варианты коморбидной патологии: хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, АГ, перенесенный инсульт, клапанные пороки сердца (за исключением НТК) в группах сравнения реги-

стрировались с одинаковой частотой, что исключало использование этих признаков в прогностических моделях. По данным предварительного анализа гендерная принадлежность обследованных, индикаторы гипертрофии ЛЖ (индекс относительной толщины и относительный ИММЛЖ), ИМ в анамнезе также не влияли на развитие ПоФП.

На втором этапе исследования среди показателей, имеющих достоверные различия в группах сравнения, верифицировали диапазоны их значений, обладающие наибольшим предиктивным потенциалом (табл. 2). Результаты анализа позволили выделить возрастные интервалы у мужчин (55-74 года) и у женщин (60-78 лет), принадлежности к которым существенно повышала вероятность ПоФП (ОШ =3,4, p<0,0001). При этом ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ (45-60%) увеличивала риск данного осложнения в 1,7 раза (p=0,0058). Сопоставимые шансы развития ПоФП ассоциировались с диапазоном электрофизиологических параметров, характеризующих тенденцию к сокращению длительности комплекса QRS (ОШ =1,5, p=0,021) и увеличению интервала PQ (ОШ =2,2, p=0,0004). Более заметная вероятность развития ПоФП была связана с интервалами значений RR (1000-1100 мс) и QT >420 мс у мужчин и >440 мс — для женщин. Аналогичные величины ОШ соотносились с индикаторами RA1×RA2 >150 мм² и LA2×LA3 >160 мм². При этом увеличение КСР ЛЖ >49 мм повышало риск ПоФП в 2,9 раза.

Для верификации возможных взаимосвязей факторов риска с вероятностью развития ПоФП нами были построены однофакторные модели ЛР с расчетом весовых коэффициентов, характеризующих

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. 3).

По результатам анализа было установлено, что статистически значимый уровень весовых коэффициентов имел место у 11 переменных, к которым относились: возраст больных, ХСН III-IV ФК, ФВ 45-60%, КСР ЛЖ >49 мм, LA2×LA3 >160 мм², RA1×RA2 >150 мм², наличие НТК, длительность интервалов

PQ, QRS, RR и QT. При этом максимальный уровень весового коэффициента (1,63) был ассоциирован с показателем QRS в диапазоне 50-80 мс ($p=0,0005$). Меньшими по величине, но сопоставимыми по уровню достоверности были весовые коэффициенты показателей PQ (1,44), возраста (1,24), КСР ЛЖ (1,1) и RA1×RA2 (0,94). В разработанных однофакторных моделях все весовые коэффициенты имели положительное значение, что указывало на увеличение риска ПоФП при наличии этих признаков или повышении их уровня. Таким образом, оценка весовых коэффициентов подтвердила высокий предиктивный потенциал анализируемых факторов и указывала на целесообразность их использования при разработке прогностических моделей (табл. 4). При построении последних в качестве базового предиктора использовали показатель QRS, т.к. он имел максимальные параметры значимости (табл. 3). Пошаговое включение в структуру моделей других факторов с высоким уровнем весовых коэффициентов приводило к последовательному увеличению метрик качества. Их наиболее заметный подъем фиксировался при комбинации в модели 6 факторов PQ, возраста, RR, RA1×RA2 и QT. Последующее использование в моделях 7-9 предикторов LA2×LA3, НТК, КСР ЛЖ приводило к увеличению только отдельных метрик качества без существенной динамики их усредненной величины. При этом модель 10 на основе ИНС по сравнению с многофакторной ЛР демонстрировала более высокий уровень точности после включения в ее структуру показателя ФВ.

Таблица 3

Весовые коэффициенты однофакторных моделей ЛР для оценки риска ПоФП

Показатель	Коэффициент	p-value
Возраст, лет М 55-74 Ж 60-78	1,24	0,00015
ФВ: 45-60%	0,42	0,03
LA2×LA3 >160 мм ²	0,73	0,00016
RA1×RA2 >150 мм ²	0,94	<0,0001
НТК	0,72	0,0016
PQ 170-210 мс	1,44	<0,0001
QRS 50-80 мс	1,63	0,0005
RR 1000-1100 мс	0,87	<0,0001
QT, мс М >420 мс Ж >440 мс	0,78	0,00016
КСР ЛЖ >49 мм	1,07	0,03
ХСН III-IV ФК	0,68	0,0018

Сокращения: Ж — женщины, КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, М — мужчины, НТК — недостаточность трикуспидального клапана, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, LA2 — передне-задний размер левого предсердия, LA3 — верхне-нижний размер левого предсердия, RA1 — продольный размер правого предсердия, RA2 — поперечный размер правого предсердия.

Обсуждение

ПоФП относится к наиболее частым осложнениям, развивающимся у больных ИБС после КШ [2-3]. В нашем исследовании клиническое значение ПоФП подтверждалось высоким уровнем госпитальной летальности, которая в этой группе пациентов была

Таблица 4

Оценка точности прогностических моделей ПоФП на тестовых выборках

№	Предикторы	Многофакторная ЛР				ИНС			
		Sen	Spec	AUC	ACC	Sen	Spec	AUC	ACC
1	QRS	0,97	0,15	0,56	0,3	0,39	0,61	0,55	0,57
2	QRS + PQ	0,24	0,93	0,63	0,8	0,24	0,93	0,62	0,8
3	QRS + PQ + Возраст	0,72	0,46	0,66	0,5	0,38	0,8	0,67	0,73
4	QRS + PQ + Возраст + RR	0,56	0,75	0,7	0,71	0,58	0,74	0,71	0,71
5	QRS + PQ + Возраст + RR + QT	0,67	0,69	0,72	0,69	0,68	0,68	0,72	0,68
6	QRS + PQ + Возраст + RR + QT + RA1×RA2	0,63	0,74	0,75	0,72	0,63	0,75	0,75	0,73
7	QRS + PQ + Возраст + RR + QT + RA1×RA2 + LA2×LA3	0,69	0,71	0,74	0,7	0,65	0,74	0,75	0,72
8	QRS + PQ + Возраст + RR + QT + RA1×RA2 + LA2×LA3 + НТК	0,68	0,71	0,74	0,7	0,65	0,74	0,74	0,73
9	QRS + PQ + Возраст + RR + QT + RA1×RA2 + LA2×LA3 + НТК + КСР ЛЖ	0,68	0,7	0,75	0,7	0,7	0,71	0,74	0,71
10	QRS + PQ + Возраст + RR + QT + RA1×RA2 + LA2×LA3 + НТК + КСР ЛЖ + ФВ	0,68	0,7	0,75	0,7	0,74	0,73	0,75	0,73

Сокращения: ИНС — искусственная нейронная сеть, КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, ЛР — логистическая регрессия, НТК — недостаточность трикуспидального клапана, ФВ — фракция выброса, LA2 — передне-задний размер левого предсердия, LA3 — верхне-нижний размер левого предсердия, RA1 — продольный размер правого предсердия, RA2 — поперечный размер правого предсердия.

в 2 раза выше, чем у лиц без нарушения сердечного ритма. Патологические механизмы ПоФП имеют сложный характер и до конца не изучены, что обусловлено наличием значительного количества факторов, влияющих на возникновение аритмии [4]. К типовым патологическим процессам, инициирующим развитие ПоФП, относят оксидативный и нитрозативный стресс, избыточный протеолиз, дегградацию внеклеточного матрикса, системный воспалительный ответ, электролитный дисбаланс с нарушением волемиического статуса и др. [5]. Вместе с тем, сложные причинно-следственные взаимосвязи патогенетических факторов ПоФП ограничивают возможности для её персонализированного прогноза. 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. За последнее десятилетие информативность периоперационных предикторов ПоФП, ассоциированной с КШ, анализировалась в многочисленных публикациях. Так, пожилой и старческий возраст как фактор высокого риска ПоФП представлен в большинстве исследований. Показано, в частности, что вероятность этого осложнения у больных в возрасте 60 лет составляет 25-30%, а в возрасте 80 лет — 60% [6]. В нашем исследовании наибольший риск ПоФП фиксировался у мужчин в возрасте 55-74 года, а у женщин — 60-78 лет. Эти данные указывают на смещение максимального риска ПоФП у мужчин к более молодому возрасту. С учетом того, что у больных ИБС пожилой и старческий возраст связан, как правило, с дегенеративными и воспалительными изменениями миокарда, в исследованиях многих авторов в качестве предикторов ПоФП помимо возраста используются электрофизиологические и структурно-функциональные параметры сердца. Показана, в частности, взаимосвязь рисков развития ПоФП с дилатацией ЛП, индексом объема ЛП >36 мл/м², диастолической дисфункцией ЛЖ. При этом длительность зубца Р на электрокардиограмме не оказывала влияния на точность прогнозирования ПоФП [20]. В нашем исследовании на основе многоступенчатой процедуры отбора были выделены предикторы с наибольшим прогностическим потенциалом. Расчет диапазонов числовых значений и весовых коэффициентов этих факторов позволил детализировать степень их влияния на конечную точку. Так, к базовым предикторам прогностических моделей ПоФП помимо возраста больных относились параметры QRS, PQ, RR. Значения QRS в диапазоне 50-80 мс обладали максимальным предиктивным потенциалом, что ассоциируется с патологическими последствиями ускоренной деполяризации желудочков и их трансмуральной активации, способ-

ствующих электрической нестабильности миокарда. Кроме того, укорочение QRS может указывать на повышенную активность натриевых каналов и более высокий риск развития желудочковых аритмий [21]. По данным нашего исследования интервал PQ в диапазоне 170-210 мс у больных с ПоФП фиксировался в 3,4 раза чаще по сравнению с лицами без аритмии, что указывает на взаимосвязь торможения атриовентрикулярной проводимости с развитием этого осложнения [22]. Важно подчеркнуть, что предиктивный потенциал этого фактора чаще проявлялся при его комбинации с показателем RR, который у 45,8% больных с ПоФП регистрировался на нижней границе нормативных значений, указывающих на тенденцию к брадикардии. Сочетание этих признаков в прогностических моделях ПоФП ранее было представлено в работе [9]. Использование в прогностических моделях в качестве предикторов PQ >210 мс и RR >1100 мс не повышало или снижало точность прогностических моделей. Необходимо также отметить, что включение в структуру модели фактора QT >420 мс существенно не влияло на динамику метрик качества (табл. 4) (модель 5). Его предиктивный потенциал реализовался только в совокупности с индикаторами дилатации ПП и ЛП (модели 6 и 7). В большинстве работ показано, что ремоделирование ЛП является основной причиной ФП, в т.ч. после кардиохирургических операций [6]. Установлено также, что степень расширения ЛП у больных ИБС тесно связана с уровнем госпитальной летальности и частотой развития ПоФП после КШ [7]. В нашем исследовании индекс объема ЛП не вошел в число предикторов, а в качестве последних выступали произведения линейных размеров ЛП и ПП, косвенно характеризующих выраженность их структурно-функциональных изменений. Увеличение размеров ПП у больных с ПоФП было связано также с НТК, которая фиксировалась у 22,2% больных этой группы. Причем влияние данного фактора на качество моделей проявлялось только при его комбинации с ФВ 45-60% и КСР ЛЖ (модели 8-10). Можно предположить, что увеличение предиктивной ценности сочетания данных факторов связано с более точной характеристикой морфофункционального статуса ишемизированного миокарда, служащего субстратом для развития ПоФП.

В настоящей работе выделение предикторов ПоФП проводилось на основе анализа показателей клинико-функционального статуса больных до операции КШ, что соответствует концепции скрининговой системы EUROSCORE II [23]. В ранее проведенных исследованиях, где для прогнозирования ПоФП использовался данный принцип, основные метрики точности моделей составляли по AUC 0,60-0,69 [11-13, 24]. В нашей работе результаты прогнозирования были существенно выше, что обеспечивалось много-

ступенчатой процедурой отбора предикторов и использованием ИНС.

Ограничения исследования. К ограничениям исследования можно отнести необходимость увеличения размеров выборки, использования скорректированного интервала QT, валидации моделей на когортах больных из других лечебных учреждений, расширения спектра потенциальных предикторов.

Заключение

На основе комплексного анализа данных, характеризующих предоперационный статус больных ИБС, был разработан алгоритм отбора предикторов, которые были использованы для прогнозирования

ПоФП. К факторам с наибольшим предиктивным потенциалом относились возраст больных (55-74 года для мужчин, 60-78 лет — для женщин), RR 1000-1100 мс, QRS 50-80 мс, PQ 170-210 мс, QT (>420 мс для мужчин; >440 мс — для женщин), произведение линейных размеров ЛП >160 мм² и ПП >150 мм², наличие НТК, ФВ 45-60%, КСР ЛЖ >49 мм и ХСН III-IV ФК. Модель на основе ИНС обладала более высокой прогностической точностью по сравнению с многофакторной ЛР.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ в рамках научных проектов № 18-29-03131 и № 19-29-01077.

Литература/References

- Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:742-8. doi:10.1016/j.jacc.2003.11.023.
- Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med.* 2001;135:1061-73. doi:10.7326/0003-4819-135-12-200112180-00010.
- Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA.* 2004;291:1720-9. doi:10.1001/jama.291.14.1720.
- Revishvili AS, Popov VA, Korostelev AN, et al. Predictors of new onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery. *Journal of Arrhythmology.* 2018;(94):11-6. (In Russ.) Ревишвили А.Ш., Попов В.А., Коростелев А.Н. и др. Предикторы развития фибрилляции предсердий после операции аортокоронарного шунтирования. *Вестник аритмологии.* 2018;(94):11-6. doi:10.25760/VA-2018-94-11-16.
- Lomivorotov VV, Efremov SM, Pokushalov EA, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: pathophysiology and prevention techniques. *Messenger of anesthesiology and resuscitation.* 2017;14(1):58-66. (In Russ.) Ломиворотов В.В., Ефремов С.М., Покушалов Е.А. и др. 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.
- Greenberg JW, Lancaster TS, Schuessler RB, et al. Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: a persistent complication. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;52(4):665-72. doi:10.1093/ejcts/ezx039.
- Bockeria LA, Sokolskaya NO, Kopylova NS, et al. Echocardiographic predictors of the severity of the early postoperative period in patients after surgical myocardial revascularization. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2015;60(5):8-11. (In Russ.) Бокерия Л.А., Сокольская Н.О., Копылова Н.С. и др. Эхокардиографические предикторы тяжести течения раннего послеоперационного периода у больных после хирургической реваскуляризации миокарда. *Анестезиология и реаниматология.* 2015;60(5):8-11.
- Dogan A, Gunesdogdu F, Sever K, et al. Atrial fibrillation prediction by surgical risk scores following isolated coronary artery bypass grafting surgery. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2019;29(11):1038-42. doi:10.29271/jcpsp.2019.11.1038.
- Thorén E, Wernroth M, Christersson C, et al. 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).* 2020;109(10):1232-1242. doi:10.1007/s00392-020-01614-z.
- Shao Q, Chen K, Rha SW, et al. Usefulness of Neutrophil/Lymphocyte Ratio as a Predictor of Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. *Arch Med Res.* 2015;46(3):199-206. doi:10.1016/j.arcmed.2015.03.011.
- Kolek MJ, Muehlschlegel JD, Bush WS, 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 SZ, Crawford TC, Suarez-Pierre A, 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/hcf.2151.
- Mariscalco G, Biancari F, Zanobini 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 LM, Seoane L, Parodi JB, et al. Postoperative atrial fibrillation is associated with higher scores on predictive indices. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157(6):2279-86. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.10.091.
- Geltser BI, Tsvianuk MM, Shakhgelyan KI, et al. Machine learning as a tool for diagnostic and prognostic research in coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(12):3999. (In Russ.) Гельцер Б.И., Циванюк М.М., Шахгельдян К.И. и др. Методы машинного обучения как инструмент диагностических и прогностических исследований при ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(12):3999. doi:10.15829/1560-4071-2020-3999.
- Steele AJ, Denaxas SC, Shah AD, et al. Machine learning models in electronic health records can outperform conventional survival models for predicting patient mortality in coronary artery disease. *PLOS ONE.* 2018;13(8):e0202344. doi:10.1371/journal.pone.0202344.
- Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, 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):1301-10. doi:10.1093/ehjci/jex244.
- Jiamsripong P, Honda T, Reuss CS, et al. Three methods for evaluation of left atrial volume. *Eur J Echocardiogr.* 2008;9(3):351-5. doi:10.1016/j.euje.2007.05.004.
- Geltser BI, Shahgelyan KJ, Rublev VY, et al. Machine Learning Methods for Prediction of Hospital Mortality in Patients with Coronary Heart Disease after Coronary Artery Bypass Grafting. *Kardiologiya.* 2020;60(10):38-46. (In Russ.) Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Рублев В.Ю. и др. Методы машинного обучения в прогнозировании летальных исходов в стационаре у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. *Кардиология.* 2020;60(10):38-46. doi:10.18087/cardio.2020.10.n1170.
- Ozben B, Akaslan D, Sunbul M, et al. Postoperative Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Two-dimensional Speckle Tracking Echocardiography Study. *Heart Lung Circ.* 2016;25(10):993-9. doi:10.1016/j.hlc.2016.02.003.
- Xiong F, Yin Y, Dubé B, et al. 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.
- Sigurdsson MI, Muehlschlegel JD, Fox AA, et al. Genetic Variants Associated with Atrial Fibrillation and PR Interval Following Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(3):605-10. doi:10.1053/j.jvca.2014.10.028.
- Ad N, Holmes SD, Patel J, et al. Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(2):573-9. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.01.105.
- Shakhgelyan KI, Rublev VYu, Geltser BI, et al. Predictive potential assessment of preoperative risk factors for atrial fibrillation in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2020;35(4):128-36. (In Russ.) Шахгельдян К.И., Рублев В.Ю., Гельцер Б.И. и др. Оценка предиктивного потенциала дооперационных факторов риска фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2020;35(4):128-36. doi:10.29001/2073-8552-2020-35-4-128-136.