

# Использование элементов искусственного интеллекта в прогнозирующей модели персонализированного подхода к выбору фармакотерапии у больных хронической сердечной недостаточностью с умеренно низкой фракцией выброса ишемического генеза

Осипова О. А.<sup>1,4</sup>, Концевая А. В.<sup>1</sup>, Демко В. В.<sup>1</sup>, Гостева Е. В.<sup>2,4</sup>, Комисов А. А.<sup>3</sup>,  
Кузуб А. А.<sup>1</sup>, Сердюкова А. В.<sup>4</sup>, Брижанева А. С.<sup>4</sup>, Шепель Р. Н.<sup>1</sup>, Драпкина О. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО "Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко". Воронеж; <sup>3</sup>АНО "Научный центр Икарион". Белгород; <sup>4</sup>ФГАОУ ВО "Белгородский государственный национальный исследовательский университет". Белгород, Россия

**Цель.** Создание и обучение нейронной сети (НС) прогнозирующей модели персонализированного подхода к выбору фармакотерапии у больных с хронической сердечной недостаточностью с умеренно низкой фракцией выброса (ХСНунФВ) ишемического генеза.

**Материал и методы.** В исследование вошло 170 человек с ХСНунФВ ишемического генеза, которые в течение 12 мес. на фоне базовой фармакотерапии, получали  $\beta$ -адреноблокатор ( $\beta$ -АБ) или  $\beta$ -АБ+антагонист минералокортикоидных рецепторов эплеренон (ЭП): бисопролол (БИС); БИС+ЭП; небиволол (НЕБ); НЕБ+ЭП. Пациентам была проведена эхокардиография и в сыроворотке крови определены уровни альдостерона (АЛ), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9). Для создания НС модели использовалась аппроксимирующая прогнозирующая функция параметров: возраст, АЛ, ФНО- $\alpha$ , ММП-9, индекс сферичности (ИС), тип фармакотерапии. Результатом работы данной функции представляется вектор параметров: АЛ, ФНО- $\alpha$ , ММП-9, ИС и качество жизни (КЖ). Спроектированная НС модель реализована в программном пакете Matlab-инструментов для решения задач машинного обучения и Data Science. НС модель представлена в виде связанного графа и НС функции. Для попарного сравнения влияния типов терапии использовался дихотомический анализ. Для межгруппового сравнения терапии метод W критерий Уилкоксона. Уровнем критической значимости ( $p$ ) считали значения  $<0,05$ .

**Результаты.** В результате инференса модели были получены предсказанные клинические параметры пациентов, в зависимости от степени влияния типа фармакотерапии на уровень содержания АЛ, ФНО- $\alpha$ , ММП-9 и ИС, построены функции аппроксимации распределения данных параметров. Коэффициент детерминации  $R^2$  аппроксимирующих функций  $\geq 0,92$ . Получены расчетные значения по группам терапии БИС средние значения АЛ, ММП-9, ФНО- $\alpha$  и КЖ составили 194,54, 101,59, 16,54 и 52,37; БИС+ЭП — 169,59, 82,30, 15,26 и 52,92; НЕБ — 186,42, 87,65, 16,10 и 57,22; НЕБ+ЭП — 171,17,

71,90, 14,22 и 58,68, соответственно. Средние значения параметров в векторе начальных состояний (до терапии): показатели АЛ, ММП-9, ФНО- $\alpha$  и КЖ составили 205,84, 174,16, 18,32 и 50,71, соответственно. Наибольшая отрицательная динамика содержания АЛ, ММП-9, ФНО- $\alpha$  ( $p<0,05$ ) наблюдались в группе фармакотерапии НЕБ+ЭП.

**Заключение.** В ходе исследования с использованием искусственного интеллекта была разработана, сформирована и обучена прогнозирующая модель персонализированного подхода к выбору фармакотерапии у больных ХСНунФВ ишемического генеза. Установлено, что наибольшим влиянием обладает терапия НЕБ+ЭП.

**Ключевые слова:** искусственный интеллект, нейронная сеть, машинное обучение, фармакотерапия, хроническая сердечная недостаточность.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 08/06-2023

Рецензия получена 13/06-2023

Принята к публикации 03/07-2023



**Для цитирования:** Осипова О. А., Концевая А. В., Демко В. В., Гостева Е. В., Комисов А. А., Кузуб А. А., Сердюкова А. В., Брижанева А. С., Шепель Р. Н., Драпкина О. М. Использование элементов искусственного интеллекта в прогнозирующей модели персонализированного подхода к выбору фармакотерапии у больных хронической сердечной недостаточностью с умеренно низкой фракцией выброса ишемического генеза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(7):3619. doi:10.15829/1728-8800-2023-3619. EDN XL0MXO

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: oosipova@gnicpm.ru

[Осипова О. А. — д.м.н., в.н.с. отдела стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, профессор кафедры профилактической кардиологии института профессионального образования и аккредитации, профессор кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-7321-6529, Концевая А. В. — д.м.н., зам. директора, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Демко В. В. — с.н.с., ORCID: 0000-0002-0282-1983, Гостева Е. В. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, профессор кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-8771-2558, Комисов А. А. — к.ф.-м.н., директор, ORCID: 0000-0002-3856-2477, Кузуб А. А. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-7727-3942, Сердюкова А. В. — аспирант кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-4068-880X, Брижанева А. С. — ассистент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0009-0007-3640-652X, Шепель Р. Н. — к.м.н., в.н.с., зам. директора по перспективному развитию медицинской деятельности, руководитель отдела научно-стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, ORCID: 0000-0002-8984-9056, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, главный внештатный специалист по терапии и общей медицинской практике Минздрава России, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

## Elements of artificial intelligence in a predictive personalized model of pharmacotherapy choice in patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction of ischemic origin

Osipova O. A.<sup>1,4</sup>, Kontsevaya A. V.<sup>1</sup>, Demko V. V.<sup>1</sup>, Gosteva E. V.<sup>2,4</sup>, Komisov A. A.<sup>3</sup>, Kuzub A. A.<sup>1</sup>, Serdyukova A. V.<sup>4</sup>, Brizhanava A. S.<sup>4</sup>, Shepel R. N.<sup>1</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; <sup>2</sup>N. N. Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh;

<sup>3</sup>Ikarion Scientific Center. Belgorod; <sup>4</sup>Belgorod State National Research University. Belgorod, Russia

**Aim.** To create and train a neural network (NN) of a predictive personalized model of pharmacotherapy choice in patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) of ischemic origin.

**Material and methods.** The study included 170 people with HFmrEF of ischemic origin, who on the background standard pharmacotherapy, received a beta-blocker (BB) or BB+mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone (EP): bisoprolol (BIS); BIS+EP; nebivolol (NEB); NEB+EP. Patients underwent echocardiography and were analyzed for serum aldosterone (AL), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), matrix metalloproteinase 9 (MMP-9). To create the NN model, the following approximate predictive function of parameters was used: age, AL, TNF- $\alpha$ , MMP-9, sphericity index (SI), type of pharmacotherapy. The result of this function is a parameter vector: AL, TNF- $\alpha$ , MMP-9, SI and quality of life (QOL). The designed NN model is implemented in the Matlab software package for solving machine learning and Data Science problems. The NN model is represented as a connected graph and NN function. Dichotomous analysis was used to compare the effect of treatment types in pairs. For intergroup comparison of therapy, the Wilcoxon W test method. The critical significance (p) was considered <0,05.

**Results.** As a result of model inference, the predicted clinical parameters of patients were obtained, depending on the influence of pharmacotherapy type on the levels of AL, TNF- $\alpha$ , MMP-9, and SI. Function approximation of the distribution was constructed. Determination coefficient R<sup>2</sup> of approximating functions was  $\geq 0,92$ . The calculated values for the BIS therapy groups were obtained; BIS+EP — 169,59, 82,30, 15,26 and 52,92; NEB — 186,42, 87,65, 16,10 and 57,22; NEB+EP — 171,17, 71,90, 14,22 and 58,68, respectively. There were following mean values in the vector of initial states (before therapy): AL, MMP-9, TNF- $\alpha$ , and QOL — 205,84, 174,16, 18,32, and 50,71, respectively. The greatest negative changes of AL, MMP-9, TNF- $\alpha$  (p<0,05) was observed in the NEP+EP group.

**Conclusion.** In the course of the study, using artificial intelligence, a predictive model of a personalized approach to pharmacotherapy choice in patients with HFmrEF of ischemic origin was developed and trained. It has been established that NEP+EP therapy has the greatest effect.

**Keywords:** artificial intelligence, neural network, machine learning, pharmacotherapy, heart failure.

**Relationships and Activities:** none.

Osipova O. A.\* ORCID: 0000-0002-7321-6529, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Demko V. V. ORCID: 0000-0002-0282-1983, Gosteva E. V. ORCID: 0000-0002-8771-2558, Komisov A. A. ORCID: 0000-0002-3856-2477, Kuzub A. A. ORCID: 0000-0002-7727-3942, Serdyukova A. V. ORCID: 0000-0003-4068-880X, Brizhanava A. S. ORCID: 0009-0007-3640-652X, Shepel R. N. ORCID: 0000-0002-8984-9056, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author:

oosipova@gnicpm.ru

**Received:** 08/06-2023

**Revision Received:** 13/06-2023

**Accepted:** 13/07-2023

**For citation:** Osipova O. A., Kontsevaya A. V., Demko V. V., Gosteva E. V., Komisov A. A., Kuzub A. A., Serdyukova A. V., Brizhanava A. S., Shepel R. N., Drapkina O. M. Elements of artificial intelligence in a predictive personalized model of pharmacotherapy choice in patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction of ischemic origin. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):3619. doi:10.15829/1728-8800-2023-3619. EDN XL0MXO

АЛ — альдостерон, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БИС — бисопролол, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — искусственный интеллект, ИС — индекс сферичности, КЖ — качество жизни, ЛЖ — левый желудочек, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9, НЕБ — небиволол, НС — нейронная сеть, ФВ — фракция выброса, ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли альфа, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — ХСН с низкой ФВ, ХСНсФВ — ХСН с сохранной ФВ, ХСНнФВ — ХСН с умеренно низкой ФВ, ЭП — эплеренон,  $\beta$ -АБ —  $\beta$ -адреноблокаторы.

## Введение

Термин "Искусственный интеллект" (ИИ) был впервые предложен в 1955г американским ученым-компьютерщиком Джоном Маккарти (1927-2011гг) в исследовательском проекте, который был осуществлен в следующем году в Дартмутском колледже в Ганновере, штат Нью-Гэмпшир, США [1]. ИИ, как отрасль информатики, целью которой является имитация мыслительных процессов, способностей к обучению и управлению знаниями, находит все больше применений в экспериментальной и клинической медицине. Возможности ИИ в области медицинской диагностики, прогнозирования рисков и поддержки терапевтических методик стремительно растут. В последние годы активное применение ИИ в кардиологической практике показало высокую результативность.

Представлены данные его активного использования для создания алгоритмов прогнозирования внезапной сердечной смерти [2], при остром коронарном синдроме [3, 4], смерти пациентов с острой сердечной недостаточностью [5], показателей сердечно-сосудистой визуализации для стратификации риска при ишемической болезни сердца (ИБС) [6], что открыло новое перспективное направление в кардиологии [7].

Развитие медицинского ИИ в большей степени связано с разработкой программ ИИ, предназначенных для оказания помощи клиницисту в постановке диагноза и прогнозировании исхода, однако на сегодня отсутствуют работы по применению ИИ в целях выбора схем персонализированного лечения больных. Данные системы включают искусственные нейронные сети (НС), нечеткие экс-

**Ключевые моменты****Что известно о предмете исследования?**

- Искусственный интеллект, отрасль информатики, целью которой является имитация мыслительных процессов, способностей к обучению и управлению знаниями, находит все больше применений в экспериментальной и клинической медицине.

**Что добавляют результаты исследования?**

- Модель нейронной сети с вычислением тензора весов и смещений для определения разницы между откликом системы и экспериментальными данными, совпадения с необходимой точностью с учетом наиболее эффективных предикторов-респонсеров необходимы для выбора и оценки влияния персонализированной фармакотерапии у больных с хронической сердечной недостаточностью с умеренно низкой фракцией выброса ишемического генеза.
- Представляется высокая значимость практического применения разработанной нейронной сетевой модели персонализированной фармакотерапии у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса левого желудочка ишемического генеза.

**Key messages****What is already known about the subject?**

- Artificial intelligence, a branch of computer science that aims to simulate thought processes, learning abilities and knowledge management, is finding more and more applications in experimental and clinical medicine.

**What might this study add?**

- A neural network model to determine the difference between the system response and experimental data, matching with the required accuracy, taking into account the most effective predictor-responders, is necessary to select and evaluate the impact of personalized pharmacotherapy in patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction of ischemic origin.
- The practical application of the developed neural network model of personalized pharmacotherapy in patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction of ischemic origin seems to be of high importance.

пертные системы, эволюционные вычисления и гибридные интеллектуальные системы [8].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является финалом сердечно-сосудистого континуума со сложными патогенетическими механизмами [9-12] и характеризуется значительным увеличением рисков общей и сердечно-сосудистой смерти. Несмотря на большой охват пациентов лечением блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы,  $\beta$ -адреноблокаторами ( $\beta$ -АБ) и антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМКР), распространенность ХСН в течение 20-летнего наблюдения в РФ увеличилась с 6,1 до 8,2% [9, 13-15].

В рекомендательных документах Европейского общества кардиологов с 2016г выделена отдельная категория больных ХСН со средним диапазоном фракции выброса (ФВ), как промежуточная ФВ, в последующем она определена как умеренно низкая ФВ (ХСНунФВ) левого желудочка (ЛЖ) сердца; ХСНунФВ диагностируется при ФВ 40-49%. Данная категория была введена для содействия исследованиям в этом диапазоне ФВ, который был менее изучен, чем ХСН с низкой ФВ (ХСНнФВ) (ФВ <40%) и ХСН с сохранной ФВ (ХСНсФВ) (ФВ  $\geq$ 50%) [16]. При этом на сегодня данные о ХСНунФВ крайне ограничены и представлены единичными публикациями. Установлено, что распространенность ХСНунФВ в общей популяции пациентов с ХСН составляет 10-25%. ХСНунФВ является промежуточным клиническим состоянием между ХСНнФВ и ХСНсФВ. Однако в некоторых отношениях эта

категория более похожа на ХСНнФВ, в частности, в отношении высокой распространенности ИБС у этих пациентов [17]. В связи с этим исследование, направленное на изучение данной категории пациентов, является крайне перспективным.

Цель — создание и обучение НС прогнозирующей модели персонализированного подхода к выбору фармакотерапии у больных с ХСНунФВ ишемического генеза.

**Материал и методы**

В исследование вошло 170 человек с ХСНунФВ на фоне хронической ИБС, средний возраст больных составил  $63,5 \pm 11,3$  года.

Критериями включения больных в исследование считали: ХСНунФВ (ФВ ЛЖ 40-49%); I-II функциональный класс по классификации NYHA (New-York Heart Association); верифицированный диагноз ИБС, постинфарктный кардиосклероз, давность перенесенного инфаркта миокарда  $\geq$ 6 мес.

Сбор научных данных для статистической обработки проходил с соблюдением этических норм. Критерии не включения: отказ больного от динамического наблюдения, обследования и лечения; сахарный диабет 1 и 2 типов, стабильные нарушения внутрижелудочковой проводимости; острая и хроническая почечная недостаточность (креатинин плазмы крови  $>2,5$  мг/дл); хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной системы, мочевыделительной системы в стадии обострения, анемия, клапанные пороки сердца, патология перикарда, кардиомиопатии; злоупотребление алкоголем, участие больного в другом исследовании. Клиническая характеристика обследованных больных ХСНунФВ ишемического генеза представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных ХСНунФВ ишемического генеза

Показатели	Частота, n (%)				
	Всего	БИС	БИС+ЭП	НЕБ	НЕБ+ЭП
Всего обследовано	170 (100)	42 (24,7)	42 (24,7)	43 (25,3)	43 (25,3)
Мужчин	132 (77,6)	32	34	31	35
Женщин	38 (22,3)	9	10	10	9
Возраст, лет	45-79	47-79	46-77	48-76	45-78
Средний возраст, лет	63,5±11,3	62,8±10,1	62,2±9,4	63,9±9,7	64,2±11,5
НК по Стражеско Н. Д. — Василенко В. Х.	170 (100)	42	42	43	43
I стадии	51 (30)	13	13	12	13
IIA стадии	119 (70)	30	30	29	30
НК по НУНА	170 (100)	42	42	43	43
I ФК	40 (23,3)	9	10	10	11
II ФК	126 (74,1)	30	31	33	32
ФВ 40-49%	170 (100)	42	42	43	43
ГБ	137 (80,6)	35	34	33	35
ПИКС	115 (67,6)	27	29	30	29
ФП	60 (35,3)	15	17	14	14
ХОБЛ	61 (35,9)	15	16	13	17
Отягощенная наследственность по ССЗ	147 (86,5)	38	37	37	35
Курение	36 (21,2)	10	9	6	11
Употребление алкоголя	9 (5,3)	4	2	1	2
Гиперхолестеринемия	126 (74,1)	30	33	29	34
Гипертриглицеридемия	19 (11,2)	2	4	5	8

Примечание: БИС — бисопролол, ГБ — гипертоническая болезнь, НЕБ — небиволол, НК — недостаточность кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЭП — эплеренон.

У обследуемых выявлены следующие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям у 147 (86,5%); курение у 36 (21,2%), употребление алкоголя у 9 (5,3%); гиперхолестеринемия (уровень холестерина липопротеинов низкой плотности выше  $>1,8$  ммоль/л) у 126 (74,1%), гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов  $>1,7$  ммоль/л) у 19 (11,2%). Все пациенты, вошедшие в исследование, находились на базовой фармакотерапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция дигидропиридинового ряда, антиагрегантная терапия, статины). При этом пациенты с помощью таблицы случайных чисел рандомизированы на четыре подгруппы по фармакотерапии  $\beta$ -АБ и  $\beta$ -АБ+АМКР: бисопролол (БИС) (n=42; 24,7%); БИС+эплеренон (ЭП) (n=42; 24,7%); небиволол (НЕБ) (n=43; 25,3%); НЕБ+ЭП (n=43; 25,3%).

Последующая оценка медикаментозной терапии проводилась 1 раз/мес., на визите больного — контроль частоты сердечных сокращений, артериального давления, клинического состояния пациента, наличия побочных эффектов. Оценивалась приверженность пациентов к терапии при помощи опросника Мориски-Грина, результат которой колебался от 3 до 4 баллов, что свидетельствовало о высокой приверженности к терапии.

Содержание альдостерона (АЛ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9) определяли в момент госпитализации пациента и через 12 мес. методом иммуноферментного ана-

лиза по методикам, рекомендованным производителями реактивов на анализаторе SANRIS (Австрия). Уровень АЛ определяли с использованием наборов Aldosterone ELISA ("БиоХимМак, Россия), ФНО- $\alpha$  — набора реактивов ЗАО "Вектор-Бест" (Россия) на планшетном ридере "Униплан" ("Пикон", Россия), ММП-9 — коммерческой тест-системы "ММП-9 ELISA" ("Bender Medsystems", Австрия); эхокардиографию проводили на сканере Vivid-7 (GE, США) по стандартному протоколу, индекс сферичности (ИС) определяли, как соотношение длины ЛЖ к его ширине, измеренной в диастолу.

Для оценки толерантности к физической нагрузке и объективизации функционального статуса больных применяли тест ходьбы в течение 6 мин. Для оценки качества жизни (КЖ) использовали русифицированную версию общего опросника SF-36 (The MOS 36-item Short-Form Health Survey). Оценку тревоги и депрессии осуществляли по шкале Цунга.

Для создания нейросетевой модели использовалась аппроксимирующая прогнозирующая функция параметров: возраст, содержание альдостерона, ФНО- $\alpha$ , ММП-9, ИС, тип фармакотерапии и КЖ. Результатом работы данной функции представляется вектор параметров: АЛ, ФНО- $\alpha$ , ММП-9, ИС и КЖ (рисунок 1). Размерность вектора входных параметров и выходных параметров равняется количеству нейронов на входных и выходных слоях, соответственно. В настоящей работе применялась сигмоида в качестве функции активации нейронов скрытых слоев (рисунок 2).





Рис. 1 Структура нейросетевой модели.

Таблица 2

Изменения содержания уровней АЛ, ММП-9, ФНО-α, ИС и КЖ в зависимости от вида получаемой терапии у больных ХСНунФВ до лечения и через 12 мес.

Фармакотерапия	ИС	АЛ, пг/мл	ММП-9, нг/мл	ФНО-α, пг/мл	КЖ	
БИС	До терапии	0,71 [0,53-0,86]	208,03 [134,8-250,5]	174,04 [109,13-262,41]	20,11 [9,9-28,44]	45,62 [32,41-61,44]
	После терапии	0,70 [0,51-0,81]	190,74 [121,04-252,45]	91,03 [53,92-152,87]	16,42 [7,93-25,47]	50,78 [37,76-69,61]
	Δ%	1,4	8,3	47,7	18,4	12,1
	p	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05
БИС+ЭП	До терапии	0,71 [0,53-0,86]	208,03 [134,8-250,5]	174,04 [109,13-262,41]	20,11 [9,9-28,44]	45,62 [32,41-61,44]
	После терапии	0,67 [0,49-0,85]	155,4 [112,86-244,65]	79,63 [32,11-140,32]	14,63 [6,00-23,71]	51,46 [13,38-85,39]
	Δ%	5,6	25,5	54,6	25	12,81
	p	>0,05	<0,01	<0,0001	<0,01	<0,05
НЕБ	До терапии	0,71 [0,53-0,86]	208,03 [134,8-250,5]	174,04 [109,13-262,41]	20,11 [9,9-28,44]	45,62 [32,41-61,44]
	После терапии	0,65 [0,47-0,75]	185,12 [123,50-247,69]	81,01 [36,31-155,02]	16,1 [8,13-25,40]	57,02 [40,32-75,59]
	Δ%	8,5	11,1	53,4	20	23
	p	<0,05	<0,05	<0,0001	<0,01	<0,05
НЕБ+ЭП	До терапии	0,71 [0,53-0,86]	208,03 [134,8-250,5]	174,04 [109,13-262,41]	20,11 [9,9-28,44]	45,62 [32,41-61,44]
	После терапии	0,61 [0,47-0,82]	162,27 [90,31-244,10]	71,71 [33,49-135,04]	13,24 [7,19-23,82]	58,52 [44,01-79,39]
	Δ%	14,1	22	58,8	35	28,3
	p	<0,01	<0,01	<0,0001	<0,01	<0,01

Примечание: АЛ — альдостерон, БИС — бисопролол, ИС — индекс сферичности, КЖ — качество жизни, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9, НЕБ — небиволол, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, ЭП — эплеренон.

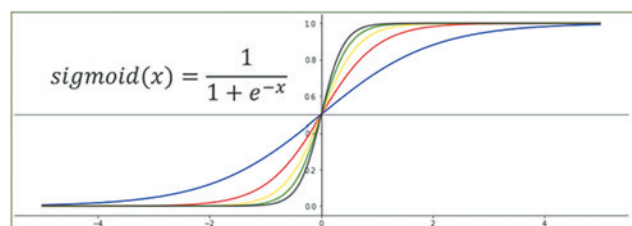


Рис. 2 График и формула функции активации нейрона.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Работа выполнена в три этапа. Первый этап исследования представлен анализом задачи и выбором архитектуры НС. Для задач предсказания клинических параметров пациентов на основе их клинических показателей, не подразумевающих распознавание и семантическую/инстанцированную сегментацию, наиболее применима модель с прямыми связями (Feed Forward Network). В качестве функции активации использовалась сигмоида.

На втором этапе сформирована обучающая выборка на основе клинических данных пациентов. Данные в обучающей выборке были разделены на предикторы и респонсеры. В качестве предикторов выступили: возраст, содержание АЛ, ФНО-α, ММП-9, ИС, показатель

КЖ и тип терапии. В качестве респонсеров выступили показатель КЖ и содержание ФНО-α, ММП-9, ИС во второй точке.

На третьем этапе проведено обучение модели на имеющихся данных. Исходя из объема статистики принято решение ограничить количество эпох (циклов) обучения модели во избежание ситуации запоминания моделью обучающей выборки. Количество эпох обучения данной модели равняется 1000. Обучение проводилось методом обратного распространения ошибки — метода вычисления градиента ошибки, необходимого для обновления (пересчета) весов многослойного перцептрона. В результате обучения нейросетевая модель научилась предсказывать клинические параметры с точностью 99,3%. В качестве аргумента функция принимает массив с текущими клиническими параметрами пациентов. Время инференса модели (время от получения данных до выдачи модели клинического прогноза) составляет 0,018 сек. на 10 пациентов, что позволяет за 1 сек. спрогнозировать клинические параметры 65 исследуемых пациентов.

Спроектированная нейросетевая модель реализована в программном пакете Matlab-инструментов для решения задач машинного обучения и Data Science. При необходимости данная модель может быть конвертирована на языки C++ или Python 3.8 стандартным инструментом matlab — code generator. Нейросетевая

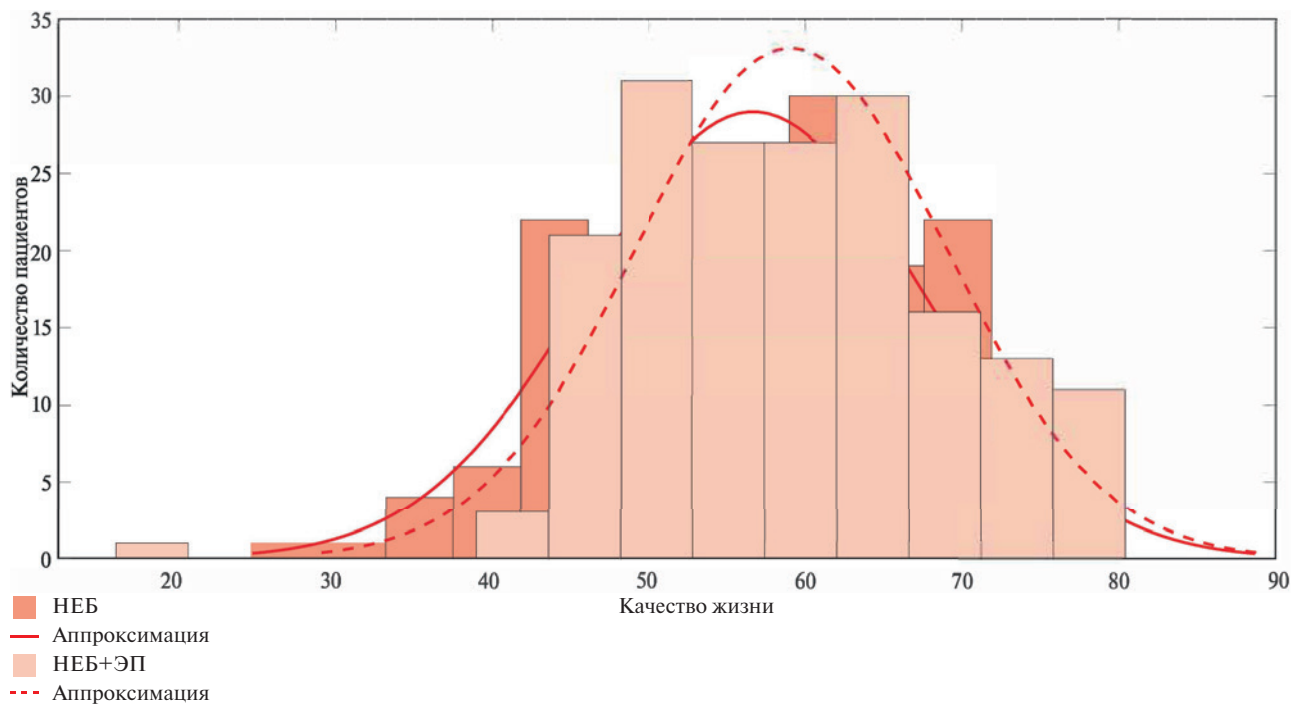


Рис. 3 Дихотомическое сравнение фармакотерапии НЕБ и НЕБ+ЭП.

прогностическая модель представлена в виде связанного графа и нейросетевой функции. Для попарного сравнения влияния типов терапии использовался дихотомический анализ. Объектом анализа выступал параметр "положительное влияние терапии", в качестве взаимоисключающих свойств — "тип терапии", в качестве критерия оценки — пик распределения пациентов по параметру "КЖ".

## Результаты

В качестве критерия оценки выбран показатель КЖ пациента. В ходе постановки вычислительного эксперимента принято решение об анализе положительного влияния терапии методом оценки отклика параметра КЖ на варьирование входного параметра "тип терапии" с учетом неизменных остальных входных параметров (возраст, содержание АЛ, ФНО- $\alpha$ , ММП-9 и ИС). Расчетные значения по группам терапии представлены в таблице 2. Определено, что добавление к фармакотерапии больных с ХСНунФВ ишемического генеза препарата ЭП улучшает КЖ данной категории больных ( $p < 0,05$ ). Пик распределения пациентов по показателю КЖ в обоих случаях смещался в сторону повышения значения параметра (рисунки 3, 4).

Вторым этапом дихотомически проводился сравнительный анализ влияния различных схем терапии на пик распределения пациентов по показателю КЖ, таких как БИС/НЕБ (рисунок 5) и БИС+ЭП/НЕБ+ЭП (рисунок 6). Установлено, что по критерию оценки "положительное влияние терапии", НЕБ оказывал более значимое влияние на КЖ по сравнению с БИС ( $p < 0,05$ ), а комбинация НЕБ+ЭП достоверно в

большей степени влияла на КЖ по сравнению с комбинацией БИС+ЭП ( $p < 0,05$ ).

На основе разработанной математической модели клинического прогноза состояния пациентов была проанализирована зависимость подавления экспрессии АЛ, ММП-9, ФНО- $\alpha$  от типа терапии; а по степени влияния терапии на их содержание были построены функции аппроксимации распределения данных параметров. Коэффициент детерминации  $R^2$  аппроксимирующих функций  $\geq 0,92$ . В каждой группе оценивалась динамика степени понижения предикторного содержания ММП-9, ФНО- $\alpha$  и АЛ относительно их контрольных показателей у пациентов до терапии. Установлено, что наибольшая отрицательная динамика ( $p < 0,05$ ) показателей содержания АЛ, ММП-9 и ФНО- $\alpha$  наблюдалась в группе фармакотерапии НЕБ+ЭП, что позволяет сделать заключение о высокой степени терапевтического влияния данной терапии как на маркеры фиброза, так и в последующем на замедление формирования ремоделирования сердца и улучшение КЖ больных с ХСНунФВ.

## Обсуждение

Сердечная недостаточность является сложным клиническим синдромом, и представляет собой окончательный путь многочисленных сердечных заболеваний. ИБС признана основным фактором риска развития сердечной недостаточности у более чем 50% пациентов в Северной Америке, Европе и России. Количество методов лечения ХСН со сниженной ФВ за последнее десятилетие практически удвоилось. ФВ ЛЖ, которая обычно определяется

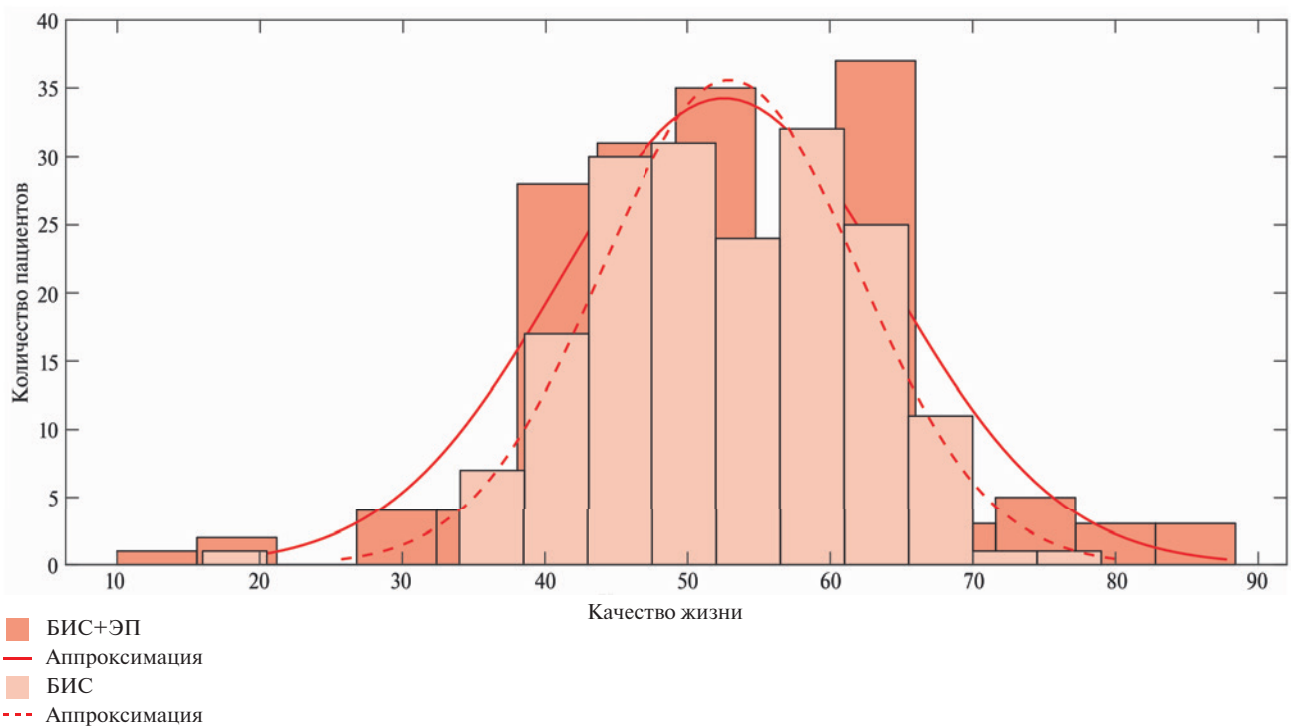


Рис. 4 Дихотомическое сравнение терапий БИС и БИС+ЭП.

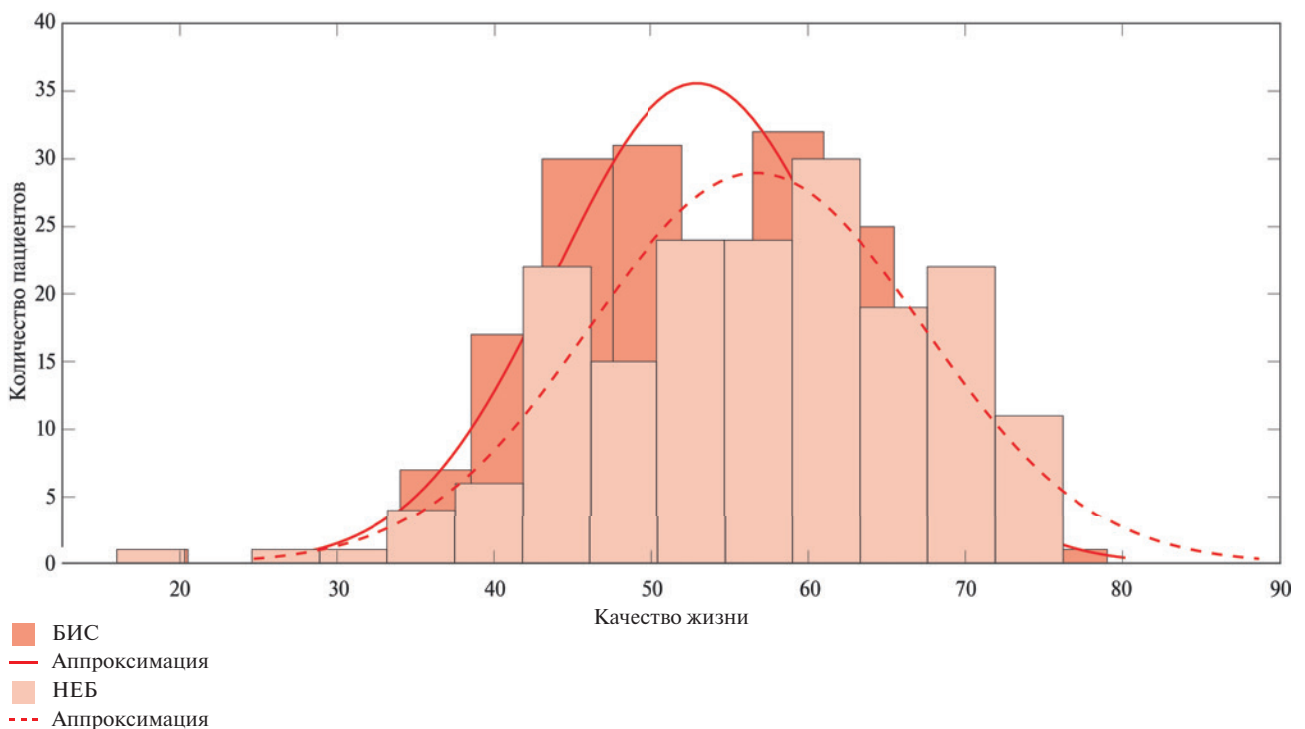


Рис. 5 Дихотомическое сравнение фармакотерапии БИС и НЕБ.

методом эхокардиографии, остается краеугольным камнем диагностики, характеристики, прогноза, сортировки пациентов и выбора лечения. При этом появление в обновленных клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов в 2021г ряда ключевых изменений, таких как термин "сердечная недостаточность с промежуточной

ФВ ЛЖ" (ФВ ЛЖ 41-49%) изменен на "сердечная недостаточность с умеренно сниженной ФВ ЛЖ" [9]. Эволюция сердечно-сосудистых заболеваний требует прогресса в новых и современных подходах к лечению и диагностическим методам, поэтому ИИ в настоящее время активно внедряется в эту область медицины. Необходимо отметить, что

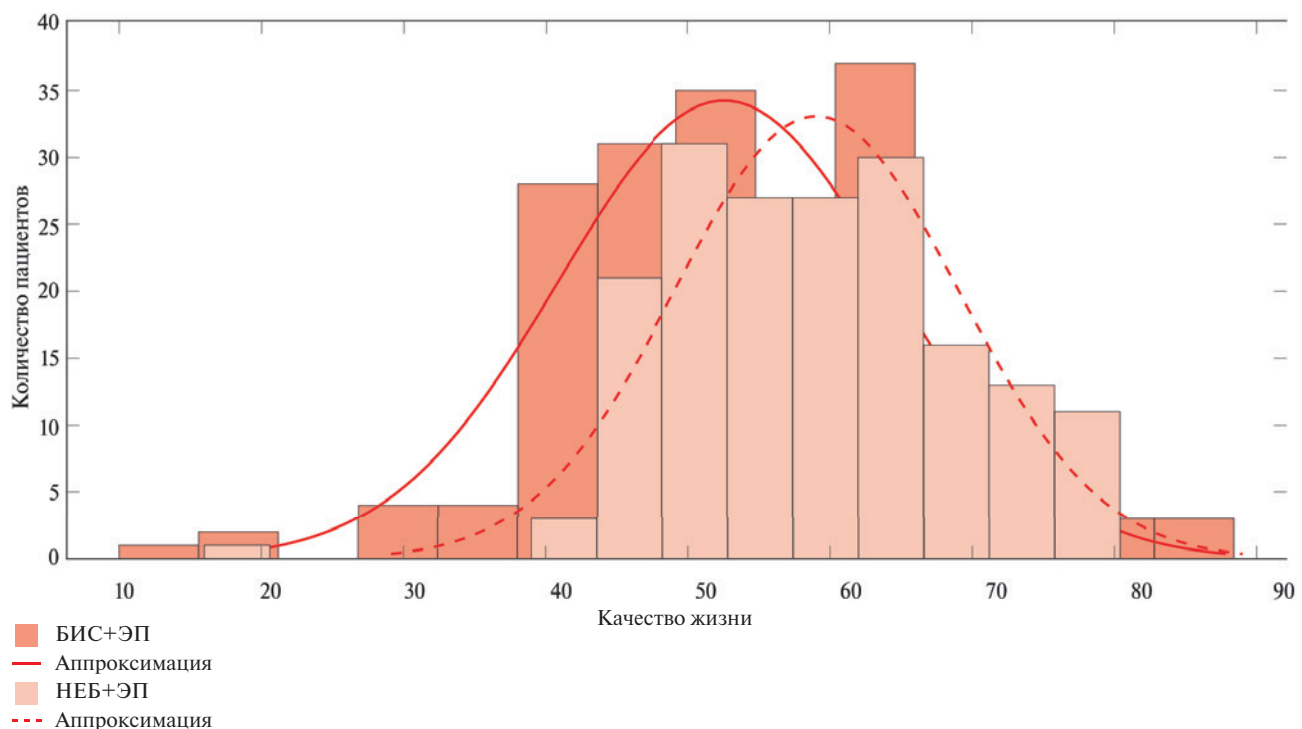


Рис. 6 Дихотомическое сравнение фармакотерапии БИС+ЭП и НЕБ+ЭП.

прогнозирование ухудшения течения ХСН в последние годы опирается на несколько факторов. Было показано, что циркулирующие уровни натрийуретических пептидов связаны с заболеваемостью и смертностью как при ХСНнФВ, так и при ХСНунФВ [18]. Доказано, что сама ХСН и/или ее прогрессирование обусловлены, по крайней мере частично, воспалительными путями, которые включают инфекционными или неинфекционными стрессовыми реакциями. Установлено, что повышенные уровни цитокинов, АЛ и ММП-9, также способствуют прогрессированию ХСН или рецидиву острой сердечной недостаточности [19-21]. Однако, как и в случае с ХСНсФВ ЛЖ, в настоящее время не существует эффективных, ориентированных на рекомендации медицинских методов лечения больных ХСНунФВ, которые улучшали бы основные исходы у этой уязвимой группы пациентов. В связи с этим новое направление в медицине, такое как персонализированная медицина, которая определена алгоритмами ИИ, представляется весьма важным. В данном случае можно говорить о совокупности методов профилактики патологического состояния, диагностики и лечения в случае его

возникновения, основанных на индивидуальных особенностях пациента.

**Ограничения исследования.** Ограничения исследования связаны с небольшим количеством больных в подгруппах.

## Заключение

Разработана, сформирована и обучена модель НС с вычислением тензора весов и смещений для определения разницы между откликом системы и экспериментальными данными, а также совпадения с необходимой точностью с учетом наиболее эффективных предикторов-респонсеров для выбора и оценки положительного влияния персонализированной фармакотерапии у больных ХСНунФВ ишемического генеза. Продемонстрирована высокая значимость практического применения разработанной нейронной сетевой модели персонифицированной фармакотерапии у больных ХСНунФВ ЛЖ ишемического генеза.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- McCarthy J, Minsky M, Rochester N, et al. A Proposal for the dartmouth summer research project on artificial intelligence. *AI Magazine*. 1955;27(4):12. doi:10.1609/aimag.v27i4.1904.
- Joon-Myoung K, Kyung-Hee K, Ki-Hyun J, et al. Artificial intelligence algorithm for predicting cardiac arrest using electrocardiography. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2020;28(1):98. doi:10.1186/s13049-020-00791-0.
- Osipova OA, Shekhovtsova LV, Shepel RN, et al. Prediction of electrophysiological myocardial instability in the most acute period of acute coronary syndrome with ST segment elevation as an indicator



- of the effectiveness of prevention of sudden cardiac death. Preventive medicine. 2021;24(5):81-6. (In Russ.) Осипова О.А., Шеховцова Л.В., Шепель Р.Н. и др. Прогнозирование электрофизиологической нестабильности миокарда в острейшем периоде острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST как индикатор эффективности профилактики внезапной сердечной смерти. Профилактическая медицина. 2021;24(5):81-6. doi:10.17116/profmed20212405181.
4. Shvets DA, Karasev AY, Smolyakov MV, et al. Neural network analysis of lethal risk predictors in patients after acute coronary syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3645. (In Russ.) Швец Д.А., Карасев А.Ю., Смоляков М.В. и др. Нейросетевой анализ предикторов летального риска у больных после перенесенного острого коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3645. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3645.
5. Joon-Myoung K, Kyung-Hee K, Ki-Hyun J, et al. Artificial intelligence algorithm for predicting mortality of patients with acute heart failure. PLoS One. 2019;14(7):e0219302. doi:10.1371/journal.pone.0219302.
6. Andrew L, Márton K, Manish M, et al. Artificial Intelligence in Cardiovascular Imaging for Risk Stratification in Coronary Artery Disease. Radiol Cardiothorac Imaging. 2021;3(1):e200512. doi:10.1148/ryct.2021200512.
7. Johnson KW, Torres SJ, Glicksberg BS, et al. Artificial intelligence in cardiology. J Am Coll Cardiol. 2018;1(23):2668-79. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.521.
8. Geltser BI, Rublev VYu, Tsivanyuk MM, Shakhgelyan KI. Machine learning in predicting immediate and long-term outcomes of myocardial revascularization: systematic. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(8):4505. (In Russ.) Гельцер Б.И., Рублев В.Ю., Циванюк М.М., Шахгельян К.И. Машинное обучение в прогнозировании ближайших и отдаленных результатов реваскуляризации миокарда: систематический. Российский кардиологический журнал. 2021;26(8):4505. doi:10.15829/1560-4071-2021-4505.
9. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(1):5168. (In Russ.) 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2023;28(1):5168. doi:10.15829/1560-4071-2023-5168. EDN SJMIKK.
10. Kamilova UK, Rasulova ZD, Zakirova GA, Toshev BB. Features of cardiovascular remodeling, the level of neurohumoral factors depending on the degree of chronic heart failure and kidney dysfunction. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(3):35-40. (In Russ.) Камилова У.К., Расулова З.Д., Закирова Г.А., Тошев Б.Б. Особенности сердечно-сосудистого ремоделирования, уровня нейрогуморальных факторов в зависимости от степени хронической сердечной недостаточности и дисфункции почек. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(3):35-40. doi:10.15829/1728-8800-2019-3-35-40. EDN GAMAWB.
11. Davydov VV, Arekhina EL. Causes of development and progression of cardiorenal syndrome in chronic heart failure. Prevention methods. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(1):4160. (In Russ.) Давыдов В.В., Арехина Е.Л. Причины развития и прогрессирования кардиоренального синдрома при хронической сердечной недостаточности. Методы профилактики. Российский кардиологический журнал. 2021;26(1):4160. doi:10.15829/1560-4071-2021-4160.
12. Korotaeva AA, Samoilova EV, Mindzaev DR, et al. Pro-inflammatory cytokines in chronic cardiac failure: state of problem. Terapevticheskiy arkhiv. 2021;93(11):1389-94. (In Russ.) Коротаева А.А., Самойлова Е.В., Миндзаев Д.Р. и др. Провоспалительные цитокины при хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы. Терапевтический архив. 2021;93(11):1389-94. doi:10.26442/00403660.2021.11.201170. EDN YPYLZE.
13. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF. Kardiologiya. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
14. Drapkina OM, Boytsov SA, Omelyanovskiy VV, et al. Socio-economic impact of heart failure in Russia. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(6):4490. (In Russ.) Драпкина О.М., Бойцов С.А., Омеляновский В.В. и др. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4490. doi:10.15829/1560-4071-2021-4490. EDN PUERON.
15. Osipova OA, Gosteva EV, Chefranova ZhYu, et al. The effect of pharmacotherapy on the dynamics of collagen metabolism markers in patients with chronic heart failure with an intermediate ejection fraction against the background of coronary heart disease in older age groups. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(5):2651. (In Russ.) Осипова О.А., Гостева Е.В., Чефранова Ж.Ю. и др. Влияние фармакотерапии на динамику маркеров обмена коллагена у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса на фоне ишемической болезни сердца в старших возрастных группах. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2651. doi:10.15829/1728-8800-2020-2651.
16. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ehf.592.
17. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, et al. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2022;19(2):100-16. doi:10.1038/s41569-021-00605-5.
18. Savarese G, Orsini N, Hage C, et al. Associations with and prognostic and discriminatory role of N-terminal pro-b-type natriuretic peptide in heart failure with preserved versus mid-range versus reduced ejection fraction. J Card Fail. 2018;24:365-74. doi:10.1016/j.cardfail.2018.03.010.
19. Osipova OA, Vlasenko MA, Godlevskaya OM, et al. Cytokines in the development and progression of chronic heart failure. Bulletin of new medical technologies. 2012;19(2):322-7. (In Russ.) Осипова О.А., Власенко М.А., Годлевская О.М. и др. Цитокины в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности. Вестник новых медицинских технологий. 2012;19(2):322-7.
20. Nandi SS, Katsurada K, Sharma NM, et al. MMP9 inhibition increases autophagic flux in chronic heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2020;319(6):H1414-37. doi:10.1152/ajpheart.00032.2020.
21. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. J Vet Intern Med. 2019;33(2):363-82. doi:10.1111/JVIM.15454.