

Выбор признаков для моделирования риска летальных исходов больных после перенесённого инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии

Швец Д. А.¹, Поветкин С. В.²

¹БУЗ Орловской области "Орловская областная клиническая больница". Орел; ²ФГБОУ ВО "Курский государственный медицинский университет" Минздрава России. Курск, Россия

Цель. Выявление основных предикторов летального исхода на основании региональной базы данных больных с инфарктом миокарда (ИМ) или нестабильной стенокардией (НС).

Материал и методы. В ретроспективном исследовании приняли участие 1515 больных с НС и ИМ, что составило 55,3% больных, пролеченных в период 2012-2016 гг. Медиана наблюдения — 62 [36; 71] мес. Критерий осложнённого течения ишемической болезни сердца — летальный исход. 1 группу составили 238 больных с летальным исходом от ишемической болезни сердца, 2 группу составили 1277 больных с благоприятным исходом. Все полученные данные были структурированы в виде файла Excel. Из медицинских карт извлекались переменные, доступные большинству лечебных учреждений (исключение — данные коронарографии). Для автоматического выделения признаков использовался ансамблевый алгоритм машинного обучения, разработанный компанией Яндекс — CatBoost (Categorical Boosting).

Результаты. Летальность за 62 мес. наблюдения составила 15,4%. В исследовании использовали 47 количественных и качественных (категориальных) признаков. Фильтрационный метод отбора выделил значимые количественные признаки: возраст, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), скорость клубочковой фильтрации, креатинин, индекс массы тела, рост, вес, площадь поверхности тела (ППТ), эритроциты, гемоглобин, глюкоза, общий холестерин (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности, ХС липопротеинов высокой плотности, частота сердечных сокращений, индекс конечного диастолического объёма ЛЖ, индекс конечного систолического объёма ЛЖ, систолическое давление в лёгочной артерии; категориальные признаки: хроническая сердечная недостаточность (ХСН), класс сердечной недостаточности по классификации Killip T, Kimballe J, 1967 (Killip), постинфарктный кардиосклероз, коморбид-

ность, хроническая болезнь почек, стенокардия, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, положительные тропонины, девиация S-T, коронарография, чрескожное коронарное вмешательство, нозология (НС, передний или нижний ИМ). Автоматический метод выбора признаков с помощью алгоритма машинного обучения выявил наиболее значимые признаки, определяющие вероятность летального исхода: возраст, ФВ ЛЖ, ППТ, уровень креатинина, систолическое артериальное давление, ХСН, коморбидность, нозология.

Заключение. Из медицинской карты больных ИМ и НС отобрано 47 доступных клинических признаков. Наиболее существенными для прогноза летального исхода по результатам машинного отбора оказались 8: возраст, ФВ ЛЖ, ППТ, уровень креатинина, систолическое артериальное давление, ХСН, коморбидность, нозология.

Ключевые слова: признаки летального исхода, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, машинное обучение.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 03/07-2024

Рецензия получена 17/07-2024

Принята к публикации 21/11-2024



Для цитирования: Швец Д. А., Поветкин С. В. Выбор признаков для моделирования риска летальных исходов больных после перенесённого инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(3):4102. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4102. EDN OSZDEY

Selection of features for modeling the risk of fatal outcomes in patients after myocardial infarction or unstable angina

Shvets D. A.¹, Povetkin S. V.²

¹Oryol Regional Clinical Hospital. Oryol; ²Kursk State Medical University. Kursk, Russia

Aim. To identify main predictors of fatal outcome based on the regional database of patients with myocardial infarction (MI) or unstable angina (UA).

Material and methods. The retrospective study included 1515 patients with UA and MI, which accounted for 55,3% of patients treated in the period 2012-2016. The median follow-up was 62 [36; 71] months.

The criterion for a complicated course of coronary artery disease (CAD) is fatal outcome. Group 1 included 238 patients with fatal outcome of CAD, while group 2 — 1277 patients with favorable outcome. All obtained data were structured as an Excel file. Variables available to most medical institutions (except coronary angiography data) were extracted from medical records. For automatic feature extraction, we

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: denpost-card@mail.ru

[Швец Д. А. — к.м.н., врач кардиолог отделения кардиологического № 2, врач ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-1551-9767, Поветкин С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-1302-9326].

used an ensemble machine learning algorithm developed by Yandex — CatBoost (Categorical Boosting).

Results. Mortality over 62-month follow-up was 15,4%. The study used 47 quantitative and qualitative (categorical) features. The filter feature selection identified significant quantitative characteristics, including age, left ventricular (LV) ejection fraction (EF), glomerular filtration rate, creatinine, body mass index, height, weight, body surface area (BSA), red blood cells, hemoglobin, glucose, total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, heart rate, LV end-diastolic volume index, LV end-systolic volume index, pulmonary artery systolic pressure. There were following categorical variables: heart failure (HF), heart failure Killip class, old myocardial infarction, comorbidity, chronic kidney disease, angina pectoris, diabetes, atrial fibrillation, positive troponins, S-T deviation, coronary angiography, percutaneous coronary intervention, nosological unit (UA, anterior or inferior MI). An automatic feature selection using a machine learning algorithm identified the following most significant features determining the probability of death: age, LVEF, BSA, creatinine level, systolic blood pressure, HF, comorbidity, nosological unit.

Conclusion. Forty-seven available clinical features were selected from the medical records of patients with MI and UA. There were 8 following

most significant parameters for predicting a fatal outcome according to machine selection results: age, LVEF, BSA, creatinine level, systolic blood pressure, HF, comorbidity, nosological unit.

Keywords: fatal outcome, myocardial infarction, unstable angina, machine learning.

Relationships and Activities: none.

Shvets D. A.* ORCID: 0000-0002-1551-9767, Povetkin S. V. ORCID: 0000-0002-1302-9326.

*Corresponding author: denpost-card@mail.ru

Received: 03/07-2024

Revision Received: 17/07-2024

Accepted: 21/11-2024

For citation: Shvets D. A., Povetkin S. V. Selection of features for modeling the risk of fatal outcomes in patients after myocardial infarction or unstable angina. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(3): 4102. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4102. EDN OSZDEY

ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, МО — машинное обучение, НС — нестабильная стенокардия, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ППТ — площадь поверхности тела, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СДЛА — систолическое давление в лёгочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events, SHAP — SHapley Additive exPlanations.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Возможны региональные различия в значимости предикторов, определяющих риск летальных исходов у больных после инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии.
- Аналогичные базы данных: международный регистр GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) (версия 2.0) и общероссийский регистр РЕКОРД-3.

Что добавляют результаты исследования?

- Длительность наблюдения >5 лет.
- Негативный прогноз определяется предикторами, отличными от традиционных факторов риска атеросклероза.
- Значение имеют факторы, характеризующие сердечную недостаточность и коморбидный фон.

Key messages

What is already known about the subject?

- There may be regional differences in the significance of predictors determining the risk of fatal outcomes in patients after myocardial infarction and unstable angina.
- Similar databases: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) (version 2.0) and the all-Russian registry RECORD-3.

What might this study add?

- Follow-up duration >5 years.
- An unfavorable prognosis is determined by predictors other than traditional risk factors for atherosclerosis.
- Factors characterizing heart failure and comorbid background are important.

Введение

Накопление больших данных в кардиологии стимулирует развитие персонализированной медицины. Для создания работоспособной модели машинного обучения (МО) важно как количество, так и качество данных, характеризующих патогенез изучаемого явления [1–3]. Необходимым условием качества данных является их разнообразие и репрезентативность.

Процедура выбора наиболее значимых признаков из исходного набора данных для использования в модели МО преследует несколько целей: улучшение производительности модели (удаление нерелевантных, малозначимых и шумовых признаков,

уменьшение вероятности переобучения), упрощение вычислений (ускорение процесса обучения), улучшение интерпретируемости модели [1, 4, 5].

Существуют различные методы отбора признаков. Наиболее простой фильтрационный метод основан на статистических метриках, оценивающих важность каждого признака независимо от других. Более сложные алгоритмы оценки релевантности и выбора признаков основаны на построении моделей с использованием различных комбинаций признаков и оценке их качества [1, 4–8].

Риск летальных осложнений у больных после инфаркта миокарда (ИМ) и нестабильной стенокардии (НС) принято оценивать по различным шкалам. Наиболее используемая — GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), которая была разработана >20 лет назад и модифицирована в 2014г (GRACE 2.0) [9–11]. Для разработки шкалы изучались данные больных ИМ и НС Европы, Северной и Южной Америки, Австралии и Новой Зеландии [9]. Репрезентативные данные должны представлять все группы населения. Кроме того, важно учитывать изменение характера нозологии и тяжести острого коронарного синдрома за последние годы [12, 13].

В РФ регистровые исследования, изучающие большие данные пациентов после ИМ и НС немногочисленны [14–16]. Для увеличения репрезентативности данных целесообразно включать больных различных регионов.

Цель исследования — выявление основных предикторов летального исхода на основании региональной базы данных больных ИМ или НС.

Материал и методы

Вопрос этики и конфиденциальности является одним из основных принципов работы с большими данными [12]. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Курского государственного медицинского университета (КГМУ) Минздрава России (г. Курск). До включения в исследование у всех больных было получено письменное информированное согласие. В исследовании использованы обезличенные данные.

Критерии включения: диагностика ИМ и НС согласно рекомендациям [17, 18] и получение контрольных данных о состоянии больного в динамике.

На первом этапе анализировались медицинские карты стационарных больных, пролеченных в кардиологическом отделении регионального сосудистого центра Областной клинической больницы (г. Орёл) в период 2012–2016гг. Всего проанализировано 2740 медицинских карт стационарных больных (внутрибольничная летальность не учитывалась). Сведения о состоянии больных в динамике собирались в 2018–2023гг. Критериям включения в исследование соответствовало 1515 больных ИМ и НС. Выборка репрезентативна с вероятностью ошибки <5% (<https://socioline.ru/gv.php>). Таким образом, получена информация о 55,3% больных, пролеченных за указанный период. Повторные сведения о состоянии больных собирались посредством телефонного опроса больных или их родственников, по запросу из территориального отдела записи актов гражданского состояния (ЗАГС) (летальные случаи) и при повторном очном исследовании больного (повторная госпитализация или амбулаторный приём). Медиана наблюдения составила 62 [36; 71] мес. Критерий негативного исхода от ишемической болезни сердца — летальный исход. Таким образом, 1 группу составили 238 больных с летальным исходом от

ишемической болезни сердца и 2 группу — 1277 больных с благоприятным исходом. Общее количество смертей за период наблюдения было 457, из них, 52,1% — кардиогенные. Смерть признавалась кардиогенной при достоверных клинико-инструментальных и секционных данных, в т.ч. при обстоятельствах, когда другие причины были маловероятны.

Все полученные данные были структурированы в виде файла Excel. Согласно рекомендациям [17, 18] проводился сбор анамнестических данных, лабораторно-инструментальные исследования в рамках диагноза ИМ или НС. Из медицинских карт извлекались переменные пациента, доступные большинству лечебных учреждений (исключение — коронароангиография, КАГ). 80% данных использовали для обучения модели и 20% — тестовая выборка. Последняя использовалась для оценки качества модели на данных, которые не участвовали в обучении, что позволяло получить объективную оценку её производительности и избежать переобучения. В качестве основной библиотеки ММО для выделения признаков, а также последующего предсказания значений целевых переменных использовался ансамблевый алгоритм МО, разработанный компанией Яндекс — CatBoost (Categorical Boosting). Основные преимущества CatBoost: высокая точность моделей, поддержка категориальных признаков без необходимости их предварительного кодирования, устойчивость к переобучению, встроенные методы для обработки пропущенных значений. В качестве алгоритма выбора признаков по значимости использовали EFeaturesSelectionAlgorithm.RecursiveByShapValues из библиотеки Python SHAP (SHapley Additive exPlanations). SHAP оценивает вклад каждого признака в предсказание и используется для объяснения модели. Значение SHAP определяет значимость признака для вероятности негативного исхода. Подсчет метрик проводился библиотекой Scikit-learn (sklearn). Отрисовка графиков — с помощью библиотеки Matplotlib.

Функционирование алгоритма RecursiveByShapValues: обучение начальной модели на всех доступных признаках (для каждого признака рассчитываются SHAP значения, которые показывают его важность для предсказания модели), удаление наименее важных признаков (признаки сортируются по их SHAP значениям, на каждом шаге удаляется один или несколько наименее важных признаков (в зависимости от параметра steps)), повторение процесса (модель снова обучается на оставшихся признаках, SHAP значения пересчитываются для обновлённого набора признаков, процесс повторяется до тех пор, пока не останется заданное количество признаков (num_features_to_select)), финальная модель (после выбора наиболее значимых признаков обучается финальная модель на этом подмножестве признаков).

Настройки, использованные в коде:

- iterations=500: количество итераций обучения модели;
- random_seed=0: фиксированный случайный сид для воспроизводимости результатов;
- steps=1: количество шагов на каждом этапе удаления признаков;
- num_features_to_select=3: количество признаков, которые нужно оставить после выполнения алгоритма;
- shap_calc_type=EShapCalcType.Regular: тип расчета SHAP значений;

Таблица 1

Параметры исследуемых больных
и результаты логистического регрессионного анализа изучаемых признаков

Показатель		1 группа, летальный исход (n=238)	2 группа, благоприятный исход (n=1277)	p	OR [95% ДИ]	Коэфф. Вальда
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]		69 [60; 78]	62 [55; 70]	<0,001	1,05 [1,04; 1,06]	58,5***
Пол, n (%)		М — 138 (57,9%) Ж — 100 (42,1%)	М — 799 (62,5%) Ж — 478 (37,5%)	>0,05	1,19 [0,9; 1,6]	1,4
Проживание, n (%)		Город — 59 (24,8%) Село — 179 (75,2%)	Город — 346 (27,1%) Село — 931 (72,9%)	>0,05	1,1 [0,81; 1,5]	0,47
Данные анамнеза	Стенокардия, n (%)	167 (70,2%) 2 ФК — 46 (27,5%) 3 ФК — 121 (72,5%)	779 (61,0%) 2 ФК — 185 (23,7%) 3 ФК — 594 (76,3%)	<0,01	1,58 [1,16; 2,1]	8,7**
	ПИКС, n (%)	108 (45,4%)	306 (23,9%)	<0,001	2,7 [2,0; 3,6]	47,8***
	Начало симптомов, n (%)	До — 158 (66,4%) После — 80 (33,6%)	До — 856 (67,0%) После — 421 (33,0%)	>0,05	1,03 [0,73; 1,44]	0,03
	Реваскуляризация, n (%)	12 (5,0%)	98 (7,7%)	>0,05	0,7 [0,39; 1,28]	1,3
	Предшествующее лечение, n (%)	136 (57,1%)	715 (55,9%)	>0,05	1,01 [0,82; 1,44]	0,37
Традиционные ФР	СД 2 типа, n (%)	64 (26,8%)	253 (19,8%)	<0,05	1,5 [1,1; 2,1]	6,8*
	ГБ, n (%)	214 (89,9%)	1119 (87,6%)	>0,05	1,6 [0,96; 2,5]	3,2
	Курение, n (%)	61 (25,6%)	317 (24,8%)	>0,05	1,01 [0,75; 1,38]	0,01
	ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25; Q75]	27,7 [24,4; 31,3]	28,7 [25,8; 32,1]	<0,05	0,96 [0,93; 0,99]	6,5*
Коморбидный фон, n (%)	Нет заболеваний	69 (28,9%)	562 (44,0%)	<0,001	1,5 [1,3; 1,7]	40,5***
	1 заболевание	70 (29,4%)	415 (32,5%)	>0,05		
	2 заболевания	53 (22,3%)	193 (15,1%)	<0,01		
	3 заболевания	31 (13,0%)	86 (6,7%)	<0,01		
	≥4 заболеваний	15 (6,4%)	21 (1,7%)	<0,001		
	Рост, см, Ме [Q25; Q75]	168 [160; 173]	170 [164; 175]	<0,05	0,98 [0,96; 0,99]	5,9*
	Вес, кг, Ме [Q25; Q75]	80 [65; 90]	82 [73; 92]	<0,001	0,99 [0,97; 0,99]	11,8***
	ППТ, м ² , Ме [Q25; Q75]	1,88 [1,75; 2,0]	1,93 [1,8; 2,0]	<0,001	0,24 [0,11; 0,49]	14,8***
	САД, мм рт.ст., Ме [Q25; Q75]	140 [120; 160]	140 [130; 160]	>0,05	0,99 [0,99; 1,0]	2,7
	Killip, класс, n (%)	1	1	<0,001	2,3 [1,8; 2,9]	41,3***
		2	2	<0,001		
		3	3	<0,01		
		4	4	>0,05		
Данные исследований	ХСН, n (%)	1 — 133 (55,9%) 2 — 105 (44,1%)	1 — 1224 (95,8%) 2 — 53 (4,2%)	<0,001	5,0 [3,7; 6,8]	109,2***
	Эритроциты, 10×10 ¹² /л, Ме [Q25; Q75]	4,3 [3,9; 4,7]	4,5 [4,1; 4,8]	<0,001	0,51 [0,39; 0,66]	26,5***
	Гемоглобин, г/л, Ме [Q25; Q75]	141 [126; 152]	147 [136; 157]	<0,001	0,98 [0,97; 0,98]	37,2***
	Тромбоциты, 10×10 ⁹ /л, Ме [Q25; Q75]	212 [166; 252]	217 [181; 255]	>0,05	1,03 [0,98; 1,07]	1,8
	Лейкоциты, 10×10 ⁹ /л, Ме [Q25; Q75]	8,7 [7,1; 10,7]	8,1 [6,6; 10,3]	>0,05	1,04 [0,99; 1,08]	2,9
	Глюкоза, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	6,9 [5,7; 8,9]	6,2 [5,3; 7,4]	<0,001	1,08 [1,04; 1,12]	16,5***
	Креатинин, мкмоль/л, Ме [Q25; Q75]	97 [82; 116]	88 [74; 101]	<0,001	1,01 [1,01; 1,015]	39,8***
	СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме [Q25; Q75]	59,5 [46; 78]	73 [59; 88]	<0,001	0,97 [0,96; 0,97]	60***
	ХБП, стадия, n (%)	1	1	<0,001	2,01 [1,7; 2,5]	65,8***
		2	2	<0,001		
		3	3	<0,001		
		4 и >	4 и >	<0,001		
	Общий ХС, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	4,8 [3,9; 6,1]	5,1 [4,1; 6,4]	<0,001	0,85 [0,77; 0,94]	10,2***
	Триглицериды, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	1,33 [0,96; 1,67]	1,38 [1,1; 1,7]	>0,05	0,82 [0,67; 1,02]	3,4
	ХС ЛНП, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	2,93 [2,15; 4,2]	3,48 [2,33; 4,4]	<0,01	0,83 [0,74; 0,94]	9,3**
	ХС ЛВП, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	1,14 [0,97; 1,28]	1,16 [1,03; 1,31]	<0,05	0,47 [0,24; 0,91]	4,9*
	Калий, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	4,5 [4,1; 5,0]	4,4 [4,0; 4,8]	>0,05	1,001 [0,97; 1,05]	0,24
	ПТИ, %, Ме [Q25; Q75]	88 [73; 100]	90 [78; 100]	>0,05	0,99 [0,98; 1,0]	1,6
	Повышенный уровень тропонинов (количественное значение >99 перцентилля), n (%)	112 (47,0%)	461 (36,1%)	<0,001	1,6 [1,2; 2,2]	12,0***

Таблица 1. Продолжение

Показатель		1 группа, летальный исход (n=238)	2 группа, благоприятный исход (n=1277)	p	OR [95% ДИ]	Коэфф. Вальда
ЧСС, уд./мин, Ме [Q25; Q75]		79 [68; 95]	73 [64; 85]	<0,001	1,01 [1,01; 1,02]	17,5***
Девияция S-T, n (%)	нет	92 (38,6%)	327 (25,6%)	<0,001	1,4 [1,2; 1,6]	14,6***
	депр	96 (40,3%)	446 (34,9%)	<0,05		
	элев	50 (21,1%)	504 (39,5%)	<0,001		
Блокада НПП, n (%)		24 (10,1%)	91 (7,2%)	<0,05	1,7 [1,07; 2,7]	5,0*
ФП, n (%)		64 (26,9%)	205 (16,0%)	<0,001	1,7 [1,2; 2,3]	10,3***
иКДОЛЖ, мл/м ² , Ме [Q25; Q75]		58,5 [42,8; 72,3]	50,5 [40,7; 62,4]	<0,001	1,02 [1,01; 1,03]	29,7***
иКСОЛЖ, мл/м ² , Ме [Q25; Q75]		29,3 [18,7; 39,3]	21,3 [16,1; 28,6]	<0,001	1,03 [1,02; 1,04]	42,7***
ФВ, %, Ме [Q25; Q75]		50 [43; 59]	58 [50; 64]	<0,001	0,95 [0,93; 0,96]	63,9***
ЭКГнп, n (%)	отр.	86 (56,9%)	692 (65,2%)	>0,05	1,42 [1,01; 2,01]	4,1
	пол.	65 (43,1%)	369 (34,8%)	>0,05		
СДЛА, мм рт.ст., Ме [Q25; Q75]		30 [21; 43]	27 [21; 34]	<0,001	1,03 [1,02; 1,05]	19,9***
КАГ, n (%)		74 (31,1%)	611 (47,8%)	<0,001	0,5 [0,37; 0,67]	21,0***
Индекс Gensini, Ме [Q25; Q75]		53,7 [32,0; 88,0]	32,0 [12,0; 55,0]	<0,001	1,01 [1,01; 1,02]	28,0***
ЧКВ, n (%)		37 (15,5%)	340 (26,6%)	<0,001	0,51 [0,35; 0,74]	12,8***
Нозология	Передний неQ, n (%)	49 (20,5%)	170 (13,3%)	<0,01	0,73 [0,62; 0,85]	15,4**
	Передний Q, n (%)	38 (16,2%)	134 (10,5%)	<0,01		
	Нижний неQ, n (%)	21 (8,5%)	133 (10,4%)	>0,05		
	Нижний Q, n (%)	25 (10,2%)	145 (11,3%)	>0,05		
	НС, n (%)	105 (44,6%)	695 (54,5%)	<0,01		

Примечание: значимость коэффициента Вальда * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; ДИ — доверительный интервал, ГБ — гипертоническая болезнь, Ж — женщины, иКДОЛЖ — индекс конечно-диастолического объема левого желудочка, иКСОЛЖ — индекс конечно-систолического объема левого желудочка, индекс Gensini — индекс тяжести поражения коронарных артерий, ИМТ — индекс массы тела, КАГ — коронарография, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, М — мужчины, НПП — ножка пучка Гиса, НС — нестабильная стенокардия, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ППТ — площадь поверхности тела, ПТИ — протромбиновый индекс, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность (ХСН 1 — предстатия СН, ХСН 2 — симптомная СН 1 и 2 стадии), ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГнп — электрокардиографическая проба с физической нагрузкой (отр. — отрицательная, пол. — положительная), Killip — класс острой сердечной недостаточности, Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], OR — odds ratio (отношение шансов), S-T — отклонение сегмента S-T ЭКГ (депр — депрессия S-T; элев — элевация S-T электрокардиограммы).

— train_final_model=True: обучение финальной модели на выбранных признаках;
— logging_level='Silent': отключение вывода логов;
— plot=True: построение графика.

Для статистической оценки полученных данных использовались методы параметрической и непараметрической статистики. Использовалась программа Statistica. Распределение признаков оценивалось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [Q25; Q75]). Значимость различия между величинами проводилась при помощи теста Манна-Уитни. Для оценки различия качественных параметров использовались критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Исследование значимости изучаемых признаков при однофакторном логистическом регрессионном анализе проводилось с помощью критерия Вальда. Величина связи между признаками оценивалась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Для оценки качества бинарной классификации полученной модели по тестовой выборке больных производилось построение ROC-кривой. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Летальность за 62 мес. наблюдения составила 15,4%, что не превышает летальности по данным различных источников [10, 19, 20]. Половина всех летальных случаев пришлось на первые 2 года наблюдения [19, 20]. Ме [Q25; Q75] летальных случаев составила 25 [11,0; 48,0] мес. Второй пик летальных осложнений приходится на период 40–50 мес.

Основываясь на результатах предыдущих исследований [9], клинической значимости, информативности, доступности извлечения данных, были выбраны 122 количественных и качественных (категориальных) признаков, из которых выделены 47 полных признаков (таблица 1).

Признаки, по которым были статистически значимые различия между группами, преобладали (66,7%). Среди них количественные признаки: возраст, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-EPI (мл/мин $\times$ 1,73 м²), креатинин, индекс

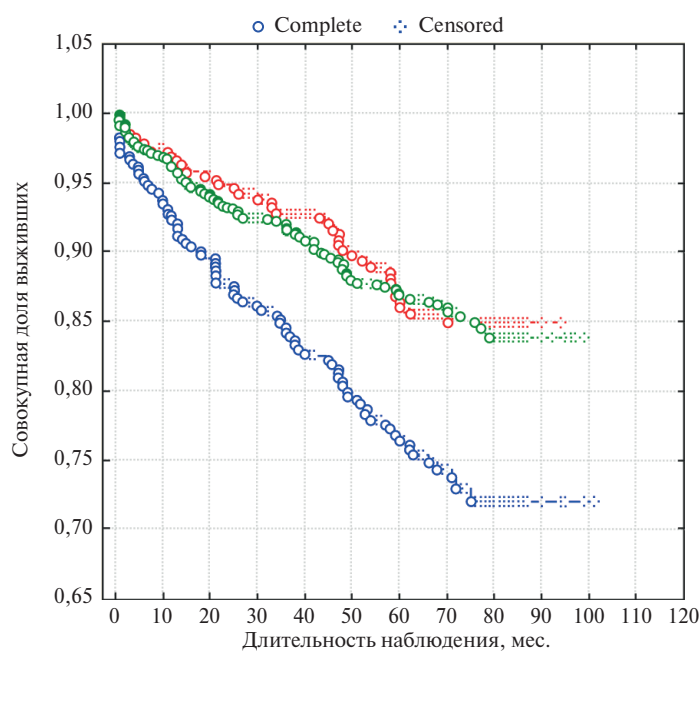


Рис. 1 Кривые выживаемости исследуемых больных в зависимости от нозологии.

Примечание: сравнение кривых по логранговому критерию (Log rank), $p < 0,001$. ИМ — инфаркт миокарда, НС — нестабильная стенокардия.

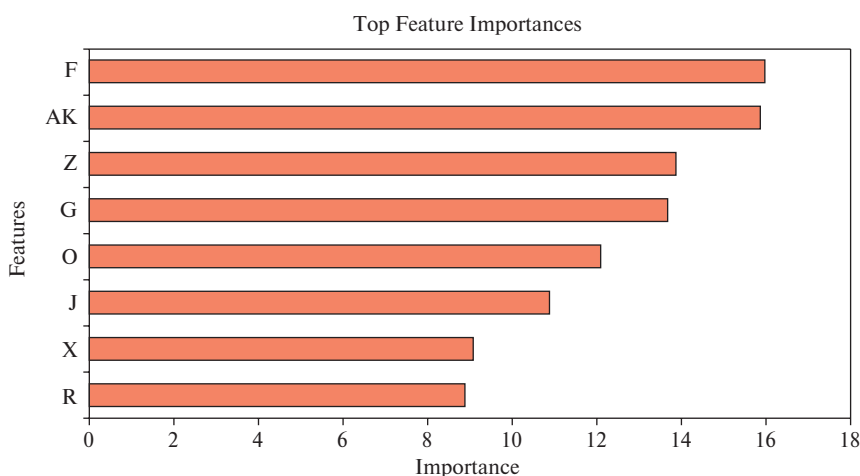


Рис. 2 Важность признаков, участвующих в окончательном варианте модели.

Примечание: важность масштабируется относительно наиболее значимого признака в каждой модели на основе метрик, специфичных для модели. Features — признаки: F — Возраст, годы; AK — ФВ ЛЖ (фракция выброса левого желудочка), %; Z — ППТ (площадь поверхности тела), m^2 ; G — уровень креатинина, ммоль/л; O — САД (систолическое артериальное давление), мм рт.ст.; J — ХСН (хроническая сердечная недостаточность), стадия; X — коморбидность, количество сопутствующих заболеваний; R — нозология, локализация ИМ (инфаркт миокарда) (передний, нижний) или НС (нестабильная стенокардия).

массы тела (ИМТ), рост, вес, площадь поверхности тела (ППТ), эритроциты, гемоглобин, глюкоза, общий холестерин (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности, ХС липопротеинов высокой плотности, частота сердечных сокращений (ЧСС), индекс конечно-диастолического объема ЛЖ, индекс конечно-систолического объема ЛЖ, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА). Значимые категориальные признаки: хроническая

сердечная недостаточность (ХСН), Killip, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), коморбидность, хроническая болезнь почек (ХБП), стенокардия, сахарный диабет (СД) 2 типа, фибрилляция предсердий (ФП), положительные тропонины (уровень тропонина I >99 перцентиля), девиация S-T, КАГ, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), нозология. Доля КАГ и ЧКВ исследуемых больных была низкой (таблица 1) [10, 15]. Консервативное

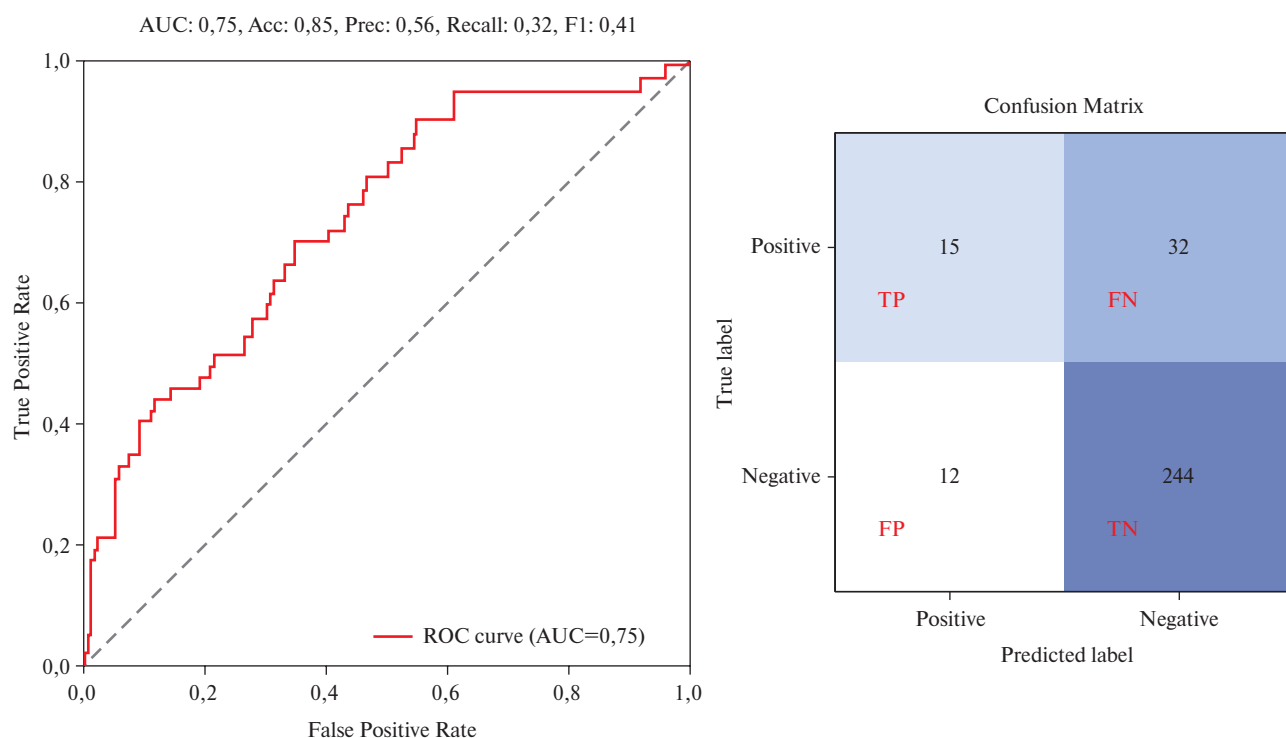


Рис. 3 ROC-кривая, оценивающая качество бинарного классификатора летального исхода исследуемой модели.

Примечание: True Positive Rate — чувствительность, False Positive Rate — 1-специфичность. AUC — числовой показатель площади под кривой ROC, Acc. — Accuracy (общая точность предсказания модели по всем классам), Prec. — Precision (точность модели в предсказании летальных исходов), Recall — чувствительность, F1 — мера, представляющая собой гармоническое среднее между точностью и полнотой; Confusion Matrix — матрица ошибок, True label — истинные значения исхода (Positive — летальный исход, Negative — стабильный исход), Predicted label — предсказанные значения. TP — истинно позитивные (летальные), FP — ложноположительные, TN — истинно негативные (стабильный исход), FN — ложноотрицательные.

лечение проводилось согласно принятым рекомендациям [17, 18].

Нозологию можно рассматривать не только как отдельный предиктор прогноза, но и как совокупность признаков, играющих самостоятельную прогностическую роль. Кривые выживания показывают, что при передних инфарктах риск летальных осложнений существенно выше (рисунок 1).

В результате использования алгоритма RecursiveByShapValues выделены 10 наиболее значимых признаков: возраст, ФВ ЛЖ (%), ФВ ЛЖ (категория), ХСН (стадия), СКФ (мл/мин/1,73 м²), ХБП (стадия), ППТ, систолическое артериальное давление (САД), коморбидность, нозология. Учитывая сильную прямо пропорциональную корреляционную связь ФВ ЛЖ (%) и ФВ ЛЖ (категория), а также СКФ (мл/мин/1,73 м²) и ХБП (стадия), $r > 0,7$, зависимые признаки удалены, модель обучена повторно. В окончательном варианте модели участвуют 8 признаков (рисунок 2). На представленной диаграмме видно, что наиболее значимыми признаками в модели являются возраст и ФВ ЛЖ.

Параметром, оценивающим качество алгоритма МО по выделенным признакам, является ROC-AUC (площадь под ROC-кривой) (рисунок 3).

Анализ модели по выделенным признакам выявил среднее качество классификатора по величине

AUC, преимущественно за счёт хорошего выявления стабильных исходов. При этом, чувствительность и F1-мера оказались невысокими.

Обсуждение

При построении модели МО не всегда понятно, какие из признаков для неё важны, а какие являются избыточными. Удаление избыточных признаков позволяет лучше понять данные, а также сократить время настройки модели, улучшить её точность и облегчить интерпретируемость. Иногда эта задача и вовсе может быть самой значимой. Например, нахождение оптимального набора признаков позволяет расшифровать механизмы, лежащие в основе исследуемой проблемы. Выбор доступных и хорошо интерпретируемых признаков может быть даже более значимой задачей, чем уменьшение времени обработки данных или улучшения точности классификации.

Несмотря на существующие алгоритмы МО, позволяющие производить отбор и сортировку данных автоматически, сбор и последующий анализ данных из медицинских карт считается самым трудоемким и сложным процессом [2, 5]. До настоящего времени нет чёткой скоординированности методов сбора и обмена данными, позволяющей избегать больших затрат на создание моделей [1].

Предварительная обработка данных включает в себя этапы выбора переменных и конструирования признаков. Традиционные стратегии построения моделей прогнозирования часто включают в себя этап создания из всех переменных более короткого списка факторов, которые являются потенциально прогностическими для исхода [6]. Отбор признаков основан на статистическом анализе, а также на основе априорных знаний и клинических суждений. При отборе признаков принято ориентироваться на предыдущие исследования и на существующие модели риска: GRACE, SPUM-ACS (The Special Program University Medicine Acute Coronary Syndromes and Inflammation) [9, 10].

Использование фильтрационного метода в качестве одномерного скрининга значимости признаков позволило на первом этапе отобрать из 47 предикторов 32 значимых фактора риска (ФР) летального исхода исследуемых больных. Предварительная фильтрация признаков по значимости не считается оптимальным методом отбора данных [8], т.к. могут быть потеряны ценные взаимоотношения, которые можно найти при машинном поиске факторов. Например, САД оказался незначимым признаком при одномерном анализе, но был включен в модель при МО. Кроме того, модели на основе признаков, отобранных одномерным анализом, не всегда применимы на других данных (не релевантны) [8]. Поэтому истинный машинный подход заключается в использовании "неотобранных" данных [12]. При создании модели МО [6], выявлены наиболее значимые признаки, определяющие вероятность летального исхода: возраст, ФВ ЛЖ, ППТ, уровень креатинина, САД, ХСН, коморбидность, нозология. Половина выбранных признаков входит в состав калькулятора GRACE [9], что подтверждает практическую ценность полученной модели.

Исследуемые больные с летальным исходом были старше. Возраст является самым весомым признаком в модели GRACE [9]. Вторым по значимости признаком в модели МО оказалась ФВ ЛЖ. Причина в том, что систолическая дисфункция ЛЖ — важный предиктор выживаемости больных после ИМ и НС [21]. Медиана ФВ в 1 группе составляла 50%, что соответствует нижней границе нормы [21]. ХСН с клиническими проявлениями (во всех случаях — застойные явления в малом круге кровообращения) в 5 раз увеличивает шанс летального исхода по данным одномерного анализа, однако в машинном отборе признаков, уступает величине ФВ ЛЖ. Корреляционная связь обоих признаков ($r=-0,27$, $p<0,001$) невысока, что можно объяснить нередким наличием диастолической дисфункции (повышенное давление наполнения ЛЖ). Среди антропометрических признаков наиболее значимыми оказались ППТ и вес. Слабое влияние ИМТ можно объяснить так называемым "парадоксом ожирения",

который связан с более ранним развитием осложнений у больных с ожирением. Уровень креатинина является одним из значимых факторов в модели МО несмотря на то, что при одномерном анализе стадия ХБП превосходит по значимости величину СКФ и уровень креатинина. Влияние данных признаков на сердечно-сосудистую выживаемость объясняется существованием кардио-ренального континуума [22]. Коморбидный фон существенно увеличивает риск осложнений больных после перенесённого ИМ и НС [23]. Среди наиболее частых сопутствующих заболеваний в настоящем исследовании были: СД 2 типа, ХБП (стадии 3б и выше), цереброваскулярные заболевания, деменция, атеросклероз периферических артерий, онкопатология, хроническая обструктивная болезнь легких, анемия. Данные нозологии в совокупности с перенесенным ИМ и наличием ХСН 2 стадии совпадают с большинством заболеваний, включённых в валидированный критерий Чарлсон [23]. Нозологический признак обладает наименьшим влиянием при машинном отборе признаков. Прогноз больных с передними ИМ хуже, чем при нижних ИМ или НС, что связано с более выраженной ХСН и снижением ФВ ЛЖ [24]. Некоторые предикторы были значимы при одномерном анализе, но не вошли в модель при МО. Проведение ЧКВ со стентированием при ИМ и НС — известный фактор, улучшающий прогноз больных [16]. Наличие ПИКС создаёт условия для снижения систолической функции ЛЖ (корреляция ПИКС и ФВ ЛЖ $r=0,27$, $p<0,001$) и увеличения стадии ХСН, определяя негативный прогноз больных [10].

На этапе конструирования признаков исходные переменные могут быть преобразованы. В представленных данных при одномерном анализе выявлена интеграция нескольких переменных в одну более значимую (ХБП, ФВ, ППТ) [6]. Объединение факторов может быть объяснено эффектом взаимодействия признаков: когда два или более ФР вместе связаны с воздействием на результат, который больше, чем их индивидуальные эффекты [25]. Практическая польза такого объединения неясна. В модели МО признаки ФВ ЛЖ и ППТ оказались значимыми для прогнозирования летального исхода, а ХБП уступил составной компоненте — уровню креатинина. Считается нецелесообразной трансформация количественных признаков в категориальные, вследствие чего могут не учитываться и теряться некоторые важные взаимосвязи признаков внутри системы при МО и снижается прочность таких связей [8].

Менее значимые признаки: общий ХС, гемоглобин, эритроциты, СДЛА, КАГ, ЧСС, глюкоза, нозология, ППТ, девиация S-T, положительные тропонины, ФП, стенокардия в анамнезе, ИМТ, динамика ЧСС, СД, блокада ножек пучка Гиса,

ХС липопротеинов высокой плотности, динамика САД, нагрузочная проба электрокардиограммы (ЭКГ) могут участвовать в моделях МО в качестве факторов, влияющих на качество модели. Снижение числа эритроцитов и уровня гемоглобина крови, связанное с анемией (7,7% от общего количества больных), — один из коморбидных факторов, ухудшающих прогноз больных после ИМ и НС. Концентрация глюкозы крови при госпитализации имеет большее значение, чем наличие верифицированного СД 2 типа на момент госпитализации с ИМ и НС. Снижение уровней общего ХС и ХС липопротеинов низкой плотности ассоциируется с худшим прогнозом после ИМ, что обусловлено отягощённым коморбидным статусом таких больных. Значения ЧСС, СДЛА и наличие ФП — факторы, зависящие от ХСН и ФВ ЛЖ. Положительные тропонины, девиация S-T связаны с нозологией.

Не выявлено значимого влияния на летальный риск у больных после перенесенного ИМ и НС таких традиционных ФР атеросклероза как пол, курение, гипертоническая болезнь. Причина может заключаться в недостаточной дискриминационной точности традиционной статистики [26] и "псевдопарадоксе" ФР — атипичное влияние признака на прогноз вследствие лучшего его выявления и лечения. Традиционные ФР являются доказанными предикторами атеросклеротического события. Тем не менее, может существовать различие в предикторах индексного события и последующих осложнений [27]. Риск летальных исходов у больных, переживших ИМ и НС, который максимально приходится на первые 2 года, больше характеризуют состояния, свидетельствующие о структурных и функциональных нарушениях работы сердца, почек и других органов (наиболее известен кардиоренальный континуум) [22]. При оценке ближайшего и отдалённого прогноза после ИМ и НС происходит изменение патогенетической значимости отдельных ФР — смещение от ишемических признаков повреждения миокарда к сердечной недостаточности, дисфункции ЛЖ и коморбидному статусу. Прогнозирование с помощью МО не позволяет утверждать, что эффективное лечение модифицируемого ФР может снизить зависимость воздействия фактора и исхода. Коррекция артериального давления при наличии артериальной гипертензии не устраняет самого ФР, а уменьшает его

негативное влияние. При отказе от курения устраняется сам ФР. Кроме того, каждый ФР, участвуя в едином сердечно-сосудистом континууме, реализует свои уникальные механизмы атерогенеза [28]. Известно, что влияние традиционных ФР, инициирующих первое событие, может быть ослаблено в дальнейшем другими, менее сильными признаками [29]. Кроме того, ФР атеросклероза могут влиять кумулятивно и неравномерно с течением времени [30]. Отсутствие статистически значимых линейных связей традиционных ФР с риском летального исхода после перенесенного острого коронарного синдрома не исключает возможность использования данных признаков в моделях МО.

Существуют многочисленные допущения и ограничения при отборе признаков для последующего МО и разработки прогностической модели риска. Это обусловлено не только ограниченностью статистических методов. Следует учитывать, что значимость факторов и характер их взаимодействия с течением времени может меняться [12]. При отборе признаков учитываются: объем данных, скорость их получения, разнообразие и достоверность данных. Часто используются большие объемы некачественных данных (пропуски данных, несогласованность, неточность, дублирование, выбросы и нерелевантные данные), что ограничивает возможности классификаторов, т.к. они могут найти закономерности, которые не пригодятся в реальной клинической практике [5].

Ограничение исследования. Ретроспективный характер сбора данных, при котором возможны потери и недостоверности их получения. Недостаточно социальных детерминант здоровья [5]. Коморбидность оценивалась по сумме заболеваний, без учёта значимости каждого из них.

Заключение

Из медицинской карты больных ИМ и НС отобрано 47 доступных клинических признаков. Наиболее существенными для прогноза летального исхода по результатам машинного отбора оказались 8: возраст, ФВ ЛЖ, ППТ, уровень креатинина, САД, ХСН, коморбидность, нозология.

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

Литература/References

- Geltser BI, Tsivanyuk 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., Шахгельян 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.
- Gusev AV, Gavrilov DV, Korsakov IN, et al. Prospects for the use of machine learning methods for predicting cardiovascular disease. Artificial Intelligence in Healthcare. 2019;3:41-7. (In Russ.) Гусев А. В., Гаврилов Д. В., Корсаков И. Н. и др. Перспективы использования методов машинного обучения для предска-

- ния сердечно-сосудистых заболевания. Искусственный интеллект в здравоохранении. 2019;3:41-7.
3. Moshawrab M, Adda M, Bouzouane A, et al. Reviewing Federated Machine Learning and Its Use in Diseases Prediction. *Sensors*. 2023;23:2112. doi:10.3390/s23042112.
 4. Haq AU, Li JP, Memon MH, et al. A Hybrid Intelligent System Framework for the Prediction of Heart Disease Using Machine Learning Algorithms. *Mob Inf Syst*. 2018;8:1-21. doi:10.1155/2018/3860146.
 5. Al-Zaiti SS, Alghwiri AA, Hu X, et al. A clinician's guide to understanding and critically appraising machine learning studies: a checklist for Ruling Out Bias Using Standard Tools in Machine Learning (ROBUST-ML). *Eur Heart J, Digit Health*. 2022;3:125-40. doi:10.1093/ehjdh/ztac016.
 6. Huang C, Murugiah K, Mahajan S, et al. Enhancing the prediction of acute kidney injury risk after percutaneous coronary intervention using machine learning techniques: A retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2018;15(11):e1002703. doi:10.1371/journal.pmed.1002703.
 7. Mirza B, Wang W, Wang J, et al. Machine Learning and Integrative Analysis of Biomedical Big Data. *Genes*. 2019;10(2):87. doi:10.3390/genes10020087.
 8. Johnson KW, Soto JT, Glicksberg BS, et al. Artificial Intelligence in Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(23):2668-79. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.521.
 9. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Br Med J*. 2006;333:1091-4. doi:10.1136/bmj.38985.646481.55.
 10. Berns SA, Shmidt EA, Klimenkova AV, et al. Using the GRACE Score to Assess Long-term Risk in Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *Doctor.Ru*. 2019;2(157):12-8. (In Russ.) Бернс С.А., Шмидт Е.А., Клименкова А.В. и др. Возможности шкалы GRACE в долгосрочной оценке риска у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Доктор.Ру*. 2019;2(157):12-8. doi:10.31550/1727-2378-2019-157-2-12-18.
 11. Sedykh DY, Veliyeva RM, Kashtalap VV, et al. Comparison of prognostic value of risk assessment scores in patients with myocardial infarction. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(4):46-55. (In Russ.) Седых Д.Ю., Велиева Р.М., Кашталяп В.В. и др. Сравнительная оценка прогностической значимости шкал рискметрии у пациентов с инфарктом миокарда. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(4):46-55. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-4-46-55.
 12. Ali BW, Pesaranghader A, Avram R, et al. Implementing Machine Learning in Interventional Cardiology: The Benefits Are Worth the Trouble. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:711401. doi:10.3389/fcvm.2021.711401.
 13. Boytsov SA, Alekryan BG, Shakhnovich RM, et al. What is changing in the treatment of acute coronary syndrome in the Russian Federation? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(6):703-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Алекрян Б.Г., Шахнович Р.М. и др. Что меняется в лечении острого коронарного синдрома в Российской Федерации? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(6):703-9. doi:10.20996/1819-6446-2022-12-14.
 14. Martsevich SYu, Ginzburg ML, Kutishenko NP, et al. A Lyube-retskiy Study of Mortality Among Patients with Prior Acute Myocardial Infarction: the First Results of the LIS Study. *The Clinician*. 2011;5(1):24-7. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Люберецкое исследование по изуче-нию смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Первые результаты исследования "ЛИС". *Клиницист*. 2011;5(1):24-7. doi:10.17650/1818-8338-2011-1-24-27.
 15. Erlikh AD on behalf of Participants of the RECORD-3 Registry. Relationship Between Degree of Coronary Vascular Bed Involvement and Characteristics of Stenting With Short-Term and Long-Term Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome (Data of the RECORD-3 Registry). *Kardiologiya*. 2018;58(5):5-12. (In Russ.) Эрлих А.Д. от имени участников регистра РЕКОРД-3. Связь степени поражения коронарного русла и особенностей стентирования с краткосрочными и отдаленными исходами у пациентов с острым коронарным синдромом (данные регистра РЕКОРД-3). *Кардиология*. 2018;58(5):5-12. doi:10.18087/cardio.2018.5.10109.
 16. Boytsov SA, Shakhnovich RM, Erlikh AD, et al. Registry of Acute Myocardial Infarction. REGION-MI — Russian Registry of Acute Myocardial Infarction. *Kardiologiya*. 2021;61(6):41-51. (In Russ.) Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Эрлих А.Д. и др. Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН-ИМ — Российский РЕГИстр Острого иНфаркта миокарда. *Кардиология*. 2021;61(6):41-51. doi:10.18087/cardio.2021.6.n1595.
 17. Collet J-Ph, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4418. (In Russ.) Collet J-Ph, Thiele H, Barbato E и др. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4418. doi:10.15829/1560-4071-2021-4418.
 18. Staroverov II, Shakhnovich RM, Gilyarov MYu, et al. Eurasian Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndrome with ST Segment Elevation (STEMI). *Eurasian Heart Journal*. 2020; (1):4-77. (In Russ.) Староверов И.И., Шахнович Р.М., Гиляров М.Ю. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСПСТ). *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;(1):4-77. doi:10.24411/2076-4766-2020-10001.
 19. Erlikh AD. Twelve Months Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome, by the National Registry RECORD-3. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(3):23-30. (In Russ.) Эрлих А.Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включённых в российский регистр "РЕКОРД-3". *Российский кардиологический журнал*. 2018;(3):23-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-23-30.
 20. Fordyce CB, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Cardiovascular Events and Long-Term Risk of Sudden Death Among Stabilized Patients After Acute Coronary Syndrome: Insights From IMPROVE-IT. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e022733. doi:10.1161/JAHA.121.022733.
 21. Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Терещенко С.Н., Галевич А.С., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
 22. Reznik EV, Nikitin IG. Cardiorenal Syndrome in Patients with chronic Heart Failure as a Stage of the Cardiorenal Continuum (Part 1): Definition, Classification, Pathogenesis, Diagnosis, Epidemiology. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(1):5-22. (In Russ.) Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть 1): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпи-

- демиология. Архивъ внутренней медицины. 2019;9(1):5-22. doi:10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22.
23. Khudainetova LA, Efimova LP, Mirzalieva MN. Internation of the Charlson Comorbidity Index with Number of Rehospitalizations of Comorbid Cardiological Patients. Vestnik SurGU. Meditsina. 2022;2(52):14-21. (In Russ.) Худайнетова Л.А., Ефимова Л.П., Мирзалиева М.Н. Взаимосвязь индекса коморбидности Charlson и количества повторных госпитализаций у коморбидных пациентов кардиологического профиля. Вестник СурГУ. Медицина. 2022;2(52):14-21. doi:10.34822/2304-9448-2022-2-14-21.
24. Masci PG, Ganame J, Francone M, et al. Relationship between location and size of myocardial infarction and their reciprocal influences on post-infarction left ventricular remodelling. Eur Heart J. 2011;32:1640-8. doi:10.1093/eurheartj/ehr064.
25. Hermansson J, Bøggild H, Hallqvist J, et al. Interaction between Shift Work and Established Coronary Risk Factors. Int J Occup Environ Med. 2019;10(2):57-65. doi:10.15171/ijoem.2019.1466.
26. Merlo J, Mulinari S, Wemrell M, et al. The tyranny of the averages and the indiscriminate use of risk factors in public health: The case of coronary heart disease. SSM Popul Health. 2017;3:684-98. doi:10.1016/j.ssmph.2017.08.005.
27. Mok Y, Sang Y, Ballew SH, et al. American Heart Association's Life's Simple 7 at Middle Age and Prognosis After Myocardial Infarction in Later Life. J Am Heart Assoc. 2018;7:e007658. doi:10.1161/JAHA.117.007658.
28. Kanenawa K, Yamaji K, Kohsaka S, et al. Age-Stratified Prevalence and Relative Prognostic Significance of Traditional Atherosclerotic Risk Factors: A Report from the Nationwide Registry of Percutaneous Coronary Interventions in Japan. J Am Heart Assoc. 2023;12:e030881. doi:10.1161/JAHA.123.030881.
29. Patel RS, Schmidt AF, TraganteV, et al. Association of Chromosome 9p21 With Subsequent Coronary Heart Disease Events A GENIUS-CHD Study of Individual Participant. Circ, Genom Precis Med. 2019;12(4):e002471. doi:10.1161/CIRCGEN.119.002471.
30. Simonetto C, Heier M, Peters A, et al. From Atherosclerosis to Myocardial Infarction: A Process-Oriented Model Investigating the Role of Risk Factors. Am J Epidemiol. 2022;191(10):1766-75. doi:10.1093/aje/kwac038.