

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-67-81>

НЕЙРОСЕТЕВЫЕ ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОГО МОДУЛЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЕРОЯТНОСТИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО ИСХОДА В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ

БОГДАНОВ Л.А.*, КОМОССКИЙ Е.А., ВОРОНКОВА В.В., ТОЛСТОШЕЕВ Д.Е., МАРЦЕНЮК Г.В., АГИЕНКО А.С., ИНДУКАЕВА Е.В., ЦЫГАНКОВА Д.П., КУТИХИН А.Г.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Разработать научно-технологический процесс конструирования модуля искусственного интеллекта, направленного на анализ вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в общей популяции.

Материалы и методы. Для разработки прототипов, решающих задачу классификации прогностических нейронных сетей, был использован массив данных 1525 субъектов, полученный в результате международного многоцентрового проспективного исследования PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology Study). Хотя данное исследование и является пролонгированным (с последующим мониторингом собранных на начальном этапе параметров), вследствие его незавершенности были проанализированы лишь данные с поперечного среза, выполненного на начальном этапе исследования (baseline), поэтому на данном этапе решалась задача виртуальной диагностики, а не прогноза. В качестве неблагоприятного исхода было выбрано развитие артериальной гипертензии как самого распространенного сердечно-сосудистого заболевания. Нейронные сети были разработаны в среде для автоматизированной генерации и анализа нейросетевых моделей STATISTICA Automated Neural Networks (SANN) и после мануальной селекции и кросс-валидации перенесены в оригинальную компьютерную программу с графическим интерфейсом пользователя.

Результаты. Входными параметрами нейронной сети для виртуальной диагностики артериальной гипертензии были личные факторы (пол, возраст, место проживания), сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), иные сопутствующие факторы (активное курение, пассивное курение, регулярный прием лекарственных средств), семейные факторы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца или инсульт в анамнезе родителей), физиологические параметры (частота сердечных сокращений, индекс массы тела), биохимические параметры (уровень глюкозы и холестерина в плазме крови натощак, уровень липопротеинов высокой и низкой плотности в плазме крови, уровень креатинина в плазме крови). Сконструированная нейронная сеть продемонстрировала определенную эффективность в виртуальной диагностике артериальной гипертензии (до 84,5% – 1289 верно предсказанных исходов из 1525, площадь под ROC-кривой 0,88) с приблизительно равными чувствительностью (83,6%) и специфичностью (85,3%) и возможность интеграции с графическим интерфейсом пользователя, необходимую для трансформации в потенциально коммерциализуемый прогностический модуль. Кросс-валидация разработанной нейронной сети на сгенерированных посред-

Для цитирования:

Богданов Л.А., Комосский Е.А., Воронкова В.В., Толстошеев Д.Е., Марценюк Г.В., Агиенко А.С., Индукаева Е.В., Цыганкова Д.П., Кутихин А.Г. Нейросетевые подходы к разработке прогностического модуля для оценки вероятности неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода в общей популяции. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(4): 67-81. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-67-81>

*Корреспонденцию адресовать:

Богданов Лев Александрович, 650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6, bogdanovleone@gmail.com

© Богданов Л.А. и др.

ством бутстрэппинга выборках виртуальных пациентов продемонстрировала высокую эффективность нейронной сети с чувствительностью 82,7–84,7%, специфичностью 84,5–87,3% и площадью под ROC-кривой 0,88–0,89.

Заключение. Разработка прогностического модуля для оценки вероятности неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в общей популяции может базироваться на сочетании автоматизированной генерации и анализа нейронных сетей с их последующей мануальной селекцией, кросс-валидацией и интеграцией в графический интерфейс пользователя.

Ключевые слова: нейронные сети, искусственный интеллект, неблагоприятные сердеч-

но-сосудистые исходы, артериальная гипертензия, прогнозирование.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Проект реализован при финансовой поддержке Фонда поддержки молодых ученых в области биомедицинских наук (Соглашение № 2020_2 «Разработка системы поддержки принятия решений в виде комплекса нейронных сетей для автоматизированного и стандартизированного прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов»)

ORIGINAL RESEARCH

PROTOTYPING NEURAL NETWORKS TO EVALUATE THE RISK OF ADVERSE CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN THE POPULATION

LEO A. BOGDANOV**, EGOR A. KOMOSSKY, VALERIA V. VORONKOVA, DMITRY E. TOLSTOSHEEV, GEORGE V. MARTSENYUK, ALENA S. AGIENKO, ELENA V. INDUKAEVA, ANTON G. KUTIKHIN

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To develop a neural network basis for the design of artificial intelligence software to predict adverse cardiovascular outcomes in the population.

Materials and Methods. Neural networks were designed using the database of 1,525 participants of PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology Study), an international, multi-center, prospective study investigating disease risk factors in the urban and rural areas. As this study is still ongoing, we analysed only baseline data, therefore switching prognosis and diagnosis task. Because of its leading prevalence among other cardiovascular diseases, arterial hypertension was selected as an adverse outcome. Neural networks were designed employing STATISTICA Automated Neural Networks (SANN) software, manually selected, cross-validated, and transferred to the original

graphical user interface software.

Results. Input risk factors were gender, age, place of residence, concomitant diseases (i.e., coronary artery disease, chronic heart failure, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma), active or passive smoking, regular use of medications, family history of arterial hypertension, coronary artery disease or stroke, heart rate, body mass index, fasting blood glucose and cholesterol, high- and low-density lipoprotein cholesterol, and serum creatinine levels. Our neural networks showed a moderate efficacy in the virtual diagnostics of arterial hypertension (84.5%, or 1,289 successfully predicted outcomes out of 1,525, area under the ROC curve = 0.88), with almost equal sensitivity (83.6%) and specificity (85.3%), and were successfully integrated into graphical user interface that is

For citation:

Leo A. Bogdanov, Egor A. Komosky, Valeria V. Voronkova, Dmitry E. Tolstosheev, George V. Martsenyuk, Alena S. Agienko, Elena V. Indukaeva, Anton G. Kutikhin. Prototyping neural networks to evaluate the risk of adverse cardiovascular outcomes in the population. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(4): 67-81. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-67-81>.

**Corresponding author:

Mr. Leo A. Bogdanov, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, E-mail: bogdanovleo@gmail.com

© Leo A. Bogdanov et al.

necessary for the development of the commercial prognostication software. Cross-validation of this neural network on bootstrapped samples of virtual patients demonstrated sensitivity of 82.7 – 84.7%, specificity of 84.5 – 87.3%, and area under the ROC curve of 0.88 – 0.89.

Conclusion. The artificial intelligence prognostication software to predict adverse cardiovascular outcomes in the population can be developed by a combination of automated neural network generation and analysis followed by manual selection, cross-validation, and integration into graphical user interface.

Keywords: neural networks, artificial intelligence, adverse cardiovascular outcomes, arterial hypertension, prognostication.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

This project was funded by the Foundation for Support of Young Biomedical Researchers (Agreement No 2020_2 «Development of the artificial intelligence prognostication software for the automated and standardized prognosis of major adverse cardiovascular events»).

Введение

Различные сочетания предотвратимых факторов риска болезней системы кровообращения (БСК) ответственны более чем за 75% всей сердечно-сосудистой смертности в России [1]. В преждевременную смертность основной вклад вносят семь факторов риска развития БСК: артериальная гипертензия (35,5%), нарушения липидного обмена (23,0%), курение (17,1%), недостаточное потребление фруктов и овощей (12,9%), избыточная масса тела и ожирение (12,5%), избыточное потребление алкоголя (11,9%) и недостаточная физическая активность (9,0%) [2]. Распространенность указанных факторов сердечно-сосудистого риска имеет выраженные региональные особенности [3, 4]. В частности, распространенность артериальной гипертензии, дислипидемии и ожирения в Кемеровской области – Кузбассе достигает 40–46%, превышая аналогичные показатели по РФ в 1,2–1,8 раза [5, 6].

При всей успешности постоянно совершенствующихся подходов к лечению БСК, их принципиальные возможности все более близки к исчерпанию в силу того, что они, во-первых, таргетируют исключительно определенные механизмы развития атеросклероза и артериальной гипертензии (как правило, каждый класс препаратов все же направлен на один фактор патогенеза, несмотря на множественность эффектов), а во-вторых, в их разработке и производстве и так применяются самые последние достижения фармакологии. Поэтому можно ожидать, что новые препараты и режимы их назначения будут снижать показатели инвалидизации и смертности от БСК лишь в аддитивной, но никак не в принципиальной мере. К сожалению, с исчерпанием своих ключевых возмож-

ностей столкнулась и диагностика БСК, в основном использующая достаточно старые, хотя и надежные достижения медицинской науки и техники. В этих условиях представляется необходимым обратить внимание на профилактику БСК, которой также уделяется большое внимание, однако ее возможности в последние годы существенно увеличиваются вследствие нового витка развития общей и медицинской информатики, кибернетики и наук о данных.

Повышение точности прогнозирования риска развития и прогрессирования БСК является одной из ключевых задач для снижения их распространенности и тяжести, а также улучшения качества жизни пациентов в долгосрочном периоде [7, 8]. В этом отношении большие надежды возлагаются на автоматизированные модули для прогнозирования развития и прогрессирования БСК, которые в результате машинного обучения приобретают способность самостоятельно генерировать решения поставленных задач на основе глубокого многомерного анализа больших массивов данных [9]. Такие программные продукты на основе искусственного интеллекта функционируют по аналогии со специалистом, применяющим накопленные знания и опыт для идентификации и прогнозирования развития очевидных и неочевидных ситуаций, однако по сравнению с человеком они могут оперативно задействовать условно неограниченное количество данных (все данные, которые были обработаны системой при обучении и дальнейшем функционировании) [10, 11]. Еще одним преимуществом их применения является исключение ошибок, связанных с человеческим фактором (к примеру, возникающих вследствие усталости). Как и специалисты в различных областях, интеллектуальные

прогностические модули способны к самообучению по мере работы, что позволяет постоянно повышать качество и точность прогнозирования [12]. Таким образом, можно предположить, что использование искусственного интеллекта в медицине в недалеком будущем поднимет ее на качественно новый уровень, который будет сопровождаться снижением смертности и инвалидизации населения.

Одним из наиболее активно применяемых в анализе больших массивов данных инструментов являются нейронные сети, представляющие классический пример искусственного интеллекта и конструируемые по аналогии с природной организацией головного мозга человека. Нейронные сети, комплекс которых предлагается в качестве основы для предлагаемых прогностических модулей, представляют собой автоматизированный инструмент для анализа входных данных о здоровье пациента посредством имплементации различных архитектур искусственного интеллекта. Конечным результатом их работы является четкий и ясный прогноз на основании оценки риска по входным данным. В настоящее время использование нейронных сетей набирает все большую популярность в биомедицине по причине высокой производительности анализа табличных данных, способности к распознаванию объектов интереса на изображениях, эффективности алгоритмов прогнозирования событий, а также наличия специализированного программного обеспечения для их автоматизированной генерации и последующего скрининга [13]. Примерами применения нейронных сетей в медицине являются идентификация факторов риска [14, 15], постановка диагноза [13, 16, 17] и прогнозирование исхода заболевания [18].

Разработка нейронных сетей требует двух основных условий: 1) наличие большого массива релевантных данных (в частности, материалом для данного исследования послужили данные, набранные в НИИ КПССЗ в рамках международного проспективного эпидемиологического исследования PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology); 2) наличие команды профильных специалистов либо по автоматизированной генерации, валидации и селекции нейронных сетей, либо по их программированию, обучению, тестированию и валидации с нуля (в данном исследовании был выбран первый подход в силу наличия специализированного программного обеспечения). По замыс-

лу, итогом предлагаемого исследования должна стать нейронная сеть или комплекс нейронных сетей, исходный программный код которой будет возможно экспортировать в оригинальную компьютерную программу с графическим интерфейсом пользователя и в дальнейшем использовать в клинической практике с целью автоматизированного прогнозирования развития и прогрессирования БСК. Поскольку набранная в исследовании PURE выборка была сплошной и не подразумевала стратификации субъектов на условно здоровых лиц и пациентов с БСК (таким образом, автоматически подразумеваемая собой включение в состав исследуемой выборки пациентов с ранее диагностированными БСК), целесообразно говорить о применении вышеупомянутого прогностического модуля на основе искусственного интеллекта для оценки вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов именно в общей популяции.

Хотя исследование PURE и является пролонгированным (с поэтапным мониторингом собранных на начальном этапе параметров), вследствие его незавершенности были проанализированы лишь данные с поперечного среза, выполненного на начальном этапе исследования (baseline), поэтому на данном этапе решалась задача виртуальной диагностики, а не прогноза (что, тем не менее, позволяет апробировать собственно научно-технологический процесс разработки прогностического модуля и его интеграции с графическим интерфейсом пользователя). В качестве неблагоприятного исхода было выбрано развитие артериальной гипертензии как самого распространенного сердечно-сосудистого заболевания, что также позволило исключить вероятность ошибки, связанной с преобладанием определенного типа исходов (благоприятных или неблагоприятных).

Цель исследования

Разработать нейросетевые основы и провести апробацию научно-технологического процесса для последующего конструирования модуля искусственного интеллекта, направленного на анализ вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в общей популяции.

Материалы и методы

Из когорты исследования Prospective Urban Rural Epidemiology Study (PURE, база данных

начального этапа исследования) общим числом 1700 человек было отобрано 1525 субъектов, по которым в базе данных не было выявлено отсутствующих данных (missing data) и значения которых не содержали выпадающих значений (outliers) по правилу трех сигм. Многомерный статистический анализ базы данных эпидемиологического исследования PURE был проведен при помощи программ STATISTICA 13 (StatSoft, TIBCO Software, Dell) по следующему алгоритму:

1. Кластеризация субъектов по риск-профилям посредством дискриминантного анализа частичных наименьших квадратов с расчетом дискриминирующего расстояния Махаланобиса и оценкой его статистической значимости;

2. Ранжирование по классификационной мощности дискриминирующих клиникопатологических факторов риска по их вкладу в развитие артериальной гипертензии при помощи модуля скрининга предикторов и модуля дискриминантного анализа частичных наименьших квадратов программы STATISTICA;

3. Генерация нейронных сетей на основе идентифицированных выше дискриминирующих факторов при помощи автоматизированного скринингового модуля программы STATISTICA Automated Neural Networks путем обучения многослойного перцептрона. При создании нейронных сетей каждый из массивов данных был разделен на три подмассива (для обучения, тестирования и валидации разработанных нейронных сетей) в отношении 70%/15%/15%. Кросс-валидация нейронных сетей была проведена посредством генерирования виртуальных выборок участников исследования в облаке вероятностей переменных при помощи бутстрэппинга на четырех независимых виртуальных выборках. Отбор автоматически генерируемых скрининговым модулем нейронных сетей происходил при оценке эффективности виртуальной диагностики артериальной гипертензии, которая считалась удовлетворительной при более 80% верно предсказанных при обучении, тестировании, валидации и кросс-валидации исходов. Чувствительность и специфичность нейронных сетей были оценены как в табличном формате, так и посредством построения ROC-кривой с вычислением площади под ROC-кривой (AUC, area under the curve).

4. Визуализация алгоритмов решений осуществлялась при помощи деревьев классификации и регрессии (C&RT) с вычислением пороговых значений на каждом из узлов принятия решений.

5. Интеграцию нейронной сети с графическим интерфейсом пользователя реализовывали по следующему алгоритму:

5.1. Экспорт кода полученной нейронной сети из программы STATISTICA в кросс-платформенную свободную IDE для разработки на C, C++ Qt Creator.

5.2. Разработка дизайна пользовательского интерфейса будущей программы.

5.3. Создание элементов полей ввода-вывода факторов риска и результатов анализа.

5.4. Настройка работы пользовательского интерфейса.

5.4.1. Оформление внешнего вида полей с помощью языка разметки HTML и языка описания внешнего вида документа CSS.

5.4.2. Настройка ввода данных:

5.4.2.1. Тип ввода: выбор варианта или ручную.

5.4.2.2. Валидация заполнения: все данные должны быть заполнены для начала работы нейронной сети.

5.5. Интеграция кода нейронной сети в среду разработки.

5.5.1. Исправление ошибок совместимости.

5.5.2. Исправление ошибок передачи данных из полей ввода.

5.6. Финальная доработка и отладка работы нейронной сети совместно с интерфейсом приложения.

6. Дополнительной задачей данного исследования стало решение проблемы несоответствия частоты неблагоприятных и благоприятных исходов при оценке вероятности наступления острых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. При полнорегистровом анализе исследователь может столкнуться с проблемой высокой специфичности и крайне низкой чувствительности разрабатываемых нейронных сетей. Данная проблема была решена следующим образом: поскольку в регистре PURE соотношение субъектов, имевших острые неблагоприятные сердечно-сосудистые события в анамнезе, к не имевшим таковых составило 1:5 (235:1175), при помощи случайной сортировки по ID в Microsoft Excel было сгенерировано 4 различные выборки с равным

соотношением таких пациентов (1:1, 235:235) для разработки, тестирования, валидации и частичной кросс-валидации (кросс-валидации специфичности, но не чувствительности) нейронных сетей. По результатам анализа данных выборок было сгенерировано 3 нейронных сети, которые далее прошли тестирование на своей выборке и кросс-валидацию на четырех остальных выборках. Чувствительность и специфичность данных нейронных сетей были также оценены как в табличном формате, так и посредством построения ROC-кривой с вычислением площади под ROC-кривой (AUC).

Результаты и обсуждение

Первой задачей данного исследования стала кластеризация субъектов по риск-профилям при помощи дискриминантного анализа частичных наименьших квадратов, который продемонстрировал принципиальную возможность разбиения облаков точек субъектов с артериальной гипертензией и без нее, хотя и с некоторым их пересечением (**рисунок 1**). Тем не менее, поскольку данное разбиение облаков точек вследствие математической основы метода базируется исключительно

на анализе количественных признаков, его самостоятельные возможности в отношении дальнейшего применения в разработке клинко-прогностических нейронных сетей для сердечно-сосудистой медицины представляются ограниченными (поскольку при технической реализации данной задачи часто встречаются бинарные и категориальные переменные). Стоит отметить, что это не умаляет ценности дискриминантного анализа как подготовительной стадии для разработки клинических нейронных сетей с целью решения тех биомедицинских задач, где количественные признаки могут вносить больший вклад в развитие исхода и преобладать над бинарными и категориальными.

Ранжирование дискриминирующих клинкопатологических факторов риска по их классификационной мощности показало, что ведущими из них независимо от примененного метода оценки являются регулярный прием лекарственных средств, возраст, индекс массы тела, ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность в анамнезе (**таблица 1, рисунок 2, рисунок 3**).

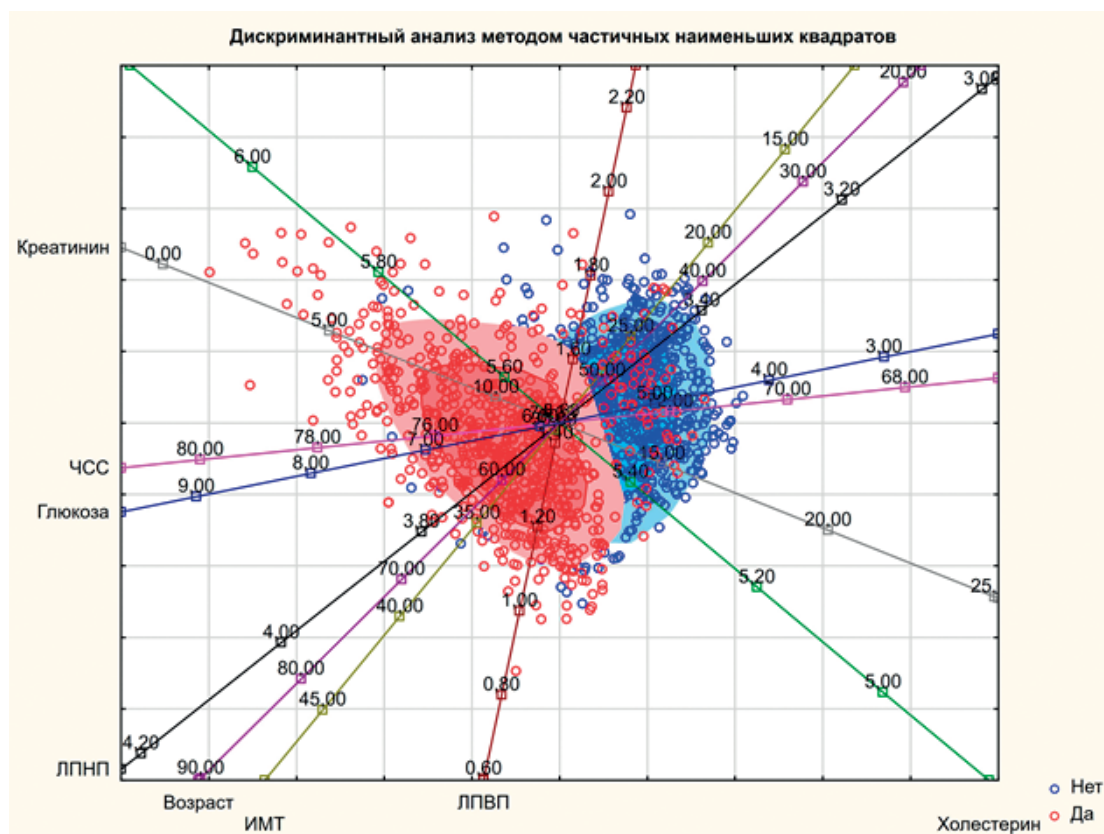
Далее была произведена автоматизированная генерация нейронных сетей с использо-

Рисунок 1.

Кластеризация участников исследования PURE по риск-профилям (пациенты с артериальной гипертензией и без нее) методом дискриминантного анализа частичных наименьших квадратов.

Figure 1.

Unsupervised clustering of the studied subjects by arterial hypertension status using partial least squares discriminant analysis parameters.



Фактор риска <i>Risk factor</i>	Коэффициент Джини <i>Gini coefficient</i>	Информационная ценность <i>Information value</i>	Критерий V Крамера <i>Cramer's V</i>	Ранг при анализе модуля скрининга предикторов <i>Predictor screening rank</i>	Мера важности переменной при PLS-DA <i>PLS-DA VIP score</i>	Ранг при PLS-DA <i>PLS-DA rank</i>	Средний ранг <i>Average rank</i>
Регулярный прием ЛС <i>Regular use of medications</i>	0,383	1,069	0,481	1	2,292	1	1
Возраст <i>Age</i>	0,429	0,589	0,374	2	2,028	2	2
ИМТ <i>Body mass index</i>	0,443	0,466	0,334	3	1,847	3	3
ИБС <i>Coronary artery disease</i>	0,459	0,382	0,283	4	1,365	4	4
ХСН <i>Chronic heart failure</i>	0,467	0,310	0,251	5	1,242	5	5
Глюкоза натощак <i>Fasting blood glucose</i>	0,468	0,252	0,248	6	1,066	7	6,5
СД <i>Diabetes mellitus</i>	0,471	0,259	0,235	7	1,162	6	6,5
АГ (родители) <i>Family history of arterial hypertension</i>	0,485	0,110	0,164	8	0,786	8	8
Креатинин <i>Serum creatinine</i>	0,488	0,083	0,143	9	0,580	12	10,5
ЧСС <i>Heart rate</i>	0,490	0,071	0,133	10	0,373	17	13,5
ЛПВП <i>High-density lipoprotein cholesterol</i>	0,491	0,061	0,123	11	0,681	10	10,5
Холестерин <i>Total cholesterol</i>	0,491	0,061	0,123	12	0,195	20	16
Пол <i>Gender</i>	0,491	0,062	0,123	13	0,687	9	11
Статус курения <i>Smoking status</i>	0,492	0,055	0,116	14	0,499	14	14
Инсульт (родители) <i>Family history of stroke</i>	0,492	0,050	0,112	15	0,566	13	14
ИБС (родители) <i>Family history of coronary artery disease</i>	0,493	0,047	0,108	16	0,606	11	13,5
ЛПНП <i>Low-density lipoprotein cholesterol</i>	0,495	0,032	0,089	17	0,245	18	17,5
ХОБЛ <i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>	0,495	0,031	0,088	18	0,411	16	17
БА <i>Asthma</i>	0,495	0,028	0,082	19	0,446	15	17
Место проживания <i>Place of residence</i>	0,497	0,010	0,049	20	0,243	19	19,5
Пассивное курение <i>Passive smoking</i>	0,498	0,000	0,011	21	0,186	21	21

Таблица 1.

Ранжирование дискриминирующих клиникопатологических факторов риска артериальной гипертензии по их классификационной мощности.

ЛС – лекарственные средства, ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертензия, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма.

Table 1.

Unsupervised clustering of the studied subjects by arterial hypertension status using partial least squares discriminant analysis parameters.

Рисунок 2.

Ранжирование предикторов артериальной гипертензии по прогностической мощности (дискриминантный анализ частичных наименьших квадратов).

Figure 2.

Ranking of arterial hypertension predictors by their predictive value (partial least squares discriminant analysis).

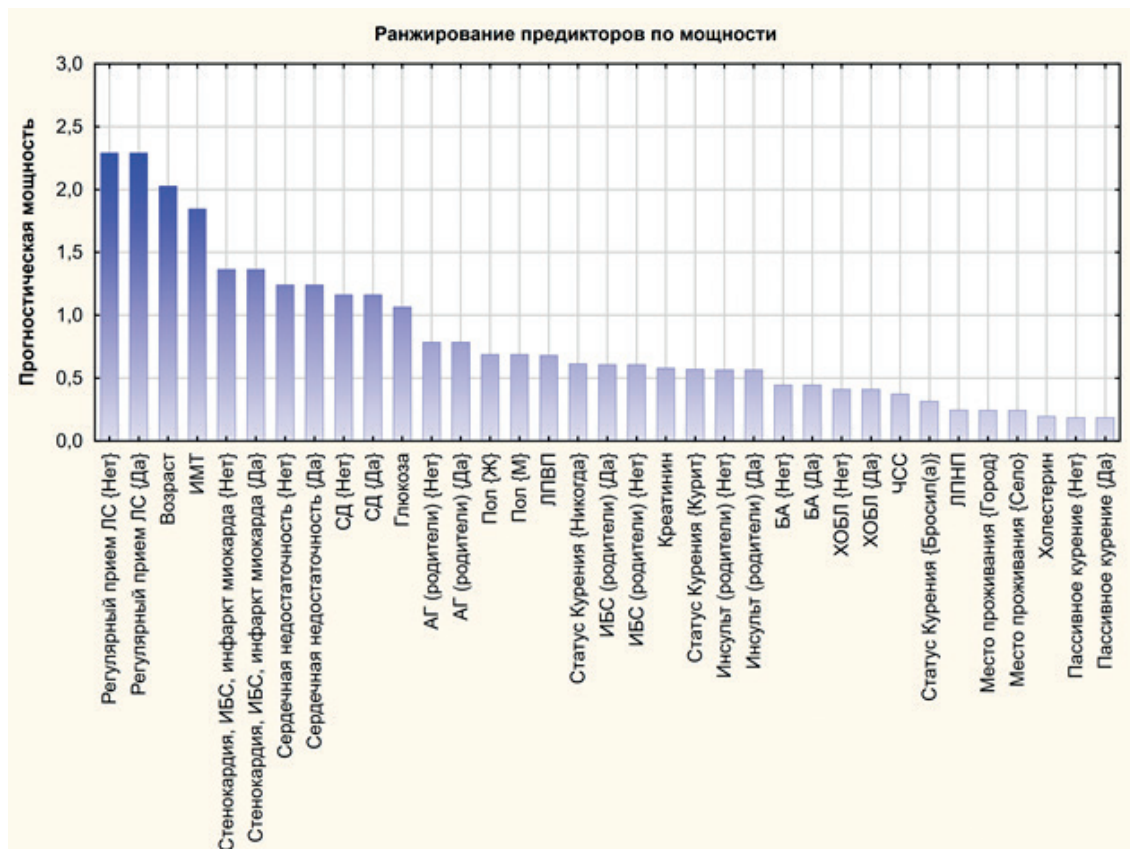
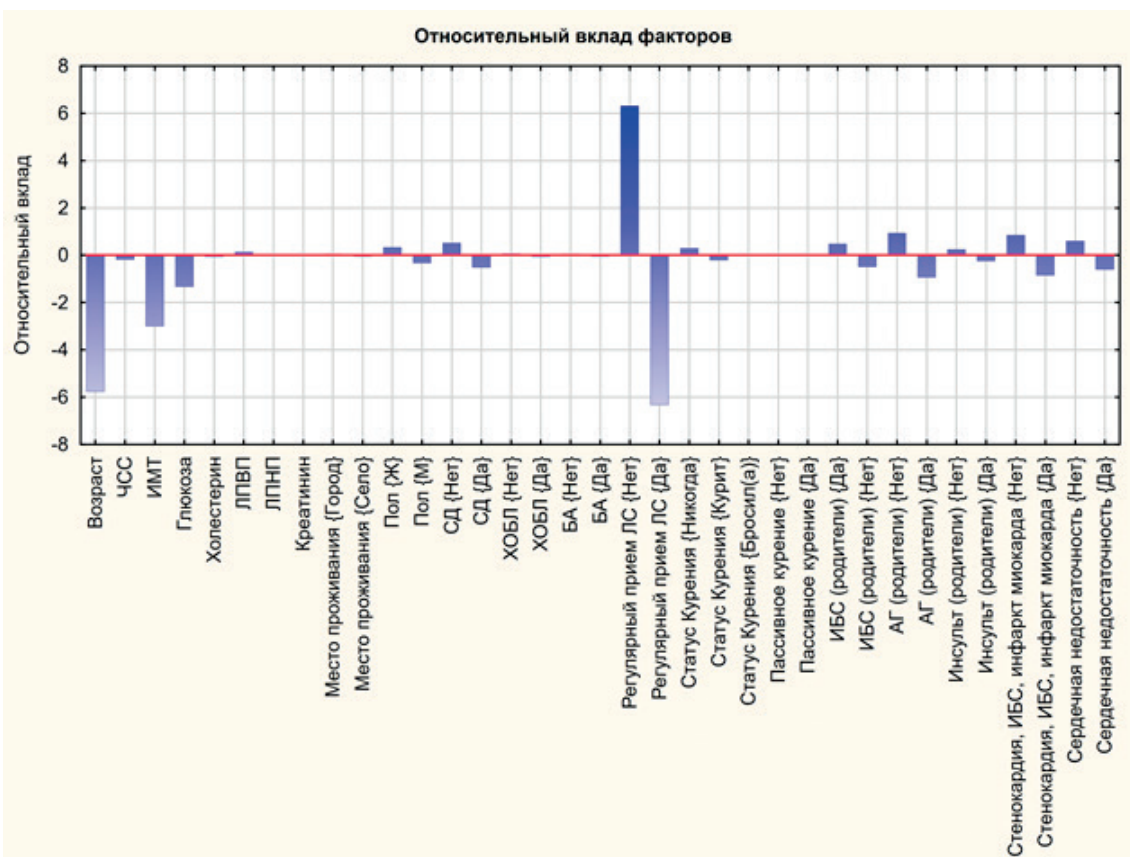


Рисунок 3.

Ранжирование предикторов артериальной гипертензии по их относительному вкладу в виртуальную диагностику артериальной гипертензии.

Figure 3.

Ranking of arterial hypertension predictors by their relative contribution to the virtual diagnosis of arterial hypertension.



ванием встроенного в программу STATISTICA скринингового модуля Automated Neural Networks (SANN). Преимуществами такого подхода является возможность перебора сотен и даже тысяч различных вариантов нейронных сетей (в частности, с архитектурой многослойного перцептрона), каждая из которых обучается на большей части (70%) введенного массива данных и проходит тестирование и валидацию на оставшихся 30% массива (по 15% на каждую из задач). При этом автоматически рассчитывается чувствительность и специфичность, строится ROC-кривая и вычисляется площадь под этой кривой (AUC). Нейронные сети, показавшие наивысший процент верно предсказанных при обучении, тестировании и валидации исходов, отбираются вручную и далее подвергаются кросс-валидации на сгенерированных посредством бутстрэппинга в облаке вероятностей переменных виртуальных выборках участников исследования.

В число входных параметров наиболее эффективной нейронной сети для виртуальной диагностики артериальной гипертензии вошли личные факторы (пол, возраст, место проживания), сопутствующие заболевания (ишеми-

ческая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), иные сопутствующие факторы (активное курение, пассивное курение, регулярный прием лекарственных средств), семейные факторы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца или инсульт в анамнезе родителей), физиологические параметры (частота сердечных сокращений, индекс массы тела) и биохимические параметры (уровень глюкозы и холестерина в плазме крови натощак, уровень липопротеинов высокой и низкой плотности в плазме крови, уровень креатинина в плазме крови). Сконструированная нейронная сеть продемонстрировала определенную эффективность в виртуальной диагностике артериальной гипертензии (до 84,5% – 1289 верно предсказанных исходов из 1525, площадь под ROC-кривой 0,88) с приблизительно равными чувствительностью (83,6%) и специфичностью (85,3%) (**рисунок 4**). Классификационно-регрессионное дерево решений по данным входным параметрам представлено на **рисунке 5**. Кросс-валидация разработанной нейронной сети на выборках виртуальных пациентов продемонстрировала высокую эффек-

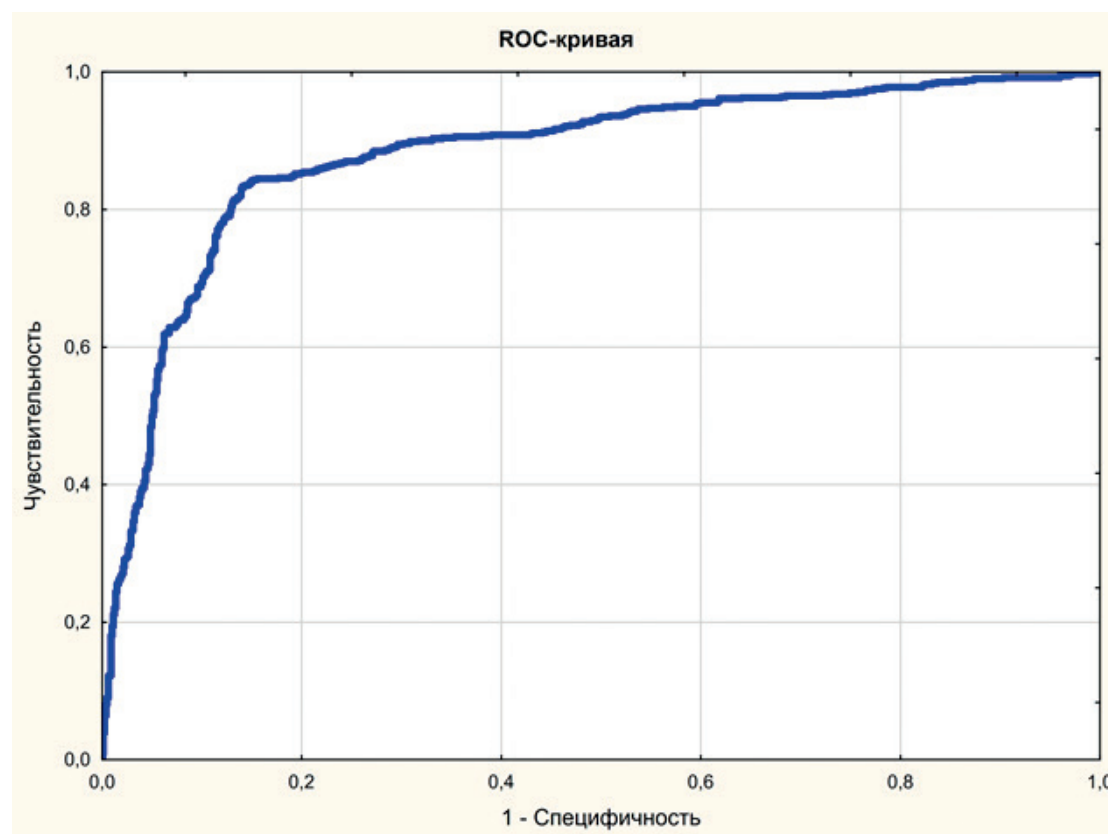


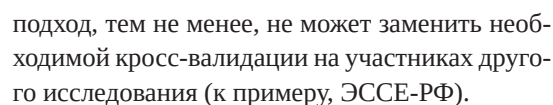
Рисунок 4.

ROC-кривая разработанной нейронной сети для виртуальной диагностики артериальной гипертензии. Площадь под ROC-кривой: 0,88.

Figure 4.

ROC curve of the neural network for the virtual diagnosis of arterial hypertension (area under the curve: 0.88).

Classification and regression tree (C&RT) for the virtual diagnosis of arterial hypertension.



ROC curves of the neural network for the virtual diagnosis of arterial hypertension at its cross-validation on four bootstrapped virtual patient samples. Area under the curve: 0.88 – 0.89.



Наконец, последним этапом работы стало решение распространенной при анализе риска острых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий проблемы – несоответствия частоты неблагоприятных и благоприятных исходов при оценке вероятности наступления неблагоприятных событий. При помощи случайной рандомизации и разбиения массива пациентов с благоприятным исходом на четыре подмассива для выравнивания соотношения благоприятных и неблагоприятных исходов было сгенерировано четыре выборки пациентов, на основе анализа которых было разработано три нейронных сети для виртуальной диагностики острых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В число входных параметров данных таких нейронных сетей вошли личные факторы (пол, возраст, место проживания), сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), иные сопутствующие факторы (активное курение, пассивное курение, регулярный прием лекарственных средств), семейные факторы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца или инсульт в анамнезе родителей), физиологические параметры (систолическое, диастолическое и пульсовое давление, частота сердечных сокращений, индекс массы тела) и биохимические параметры (уровень глюкозы и холестерина в плазме крови натощак, уровень липопротеинов высокой и низкой плотности в плазме крови, уровень креатинина в плазме крови). Следует отметить, что специфичность, но не чувствительность разработанных нейронных сетей для виртуальной диагностики острых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была ниже в сравнении с таковыми для артериальной гипертензии (чувствительность 80,4 – 87,7%, специфичность 62,5% – 73,6%, AUC 0,78 – 0,86, **рисунок 7**). Кроме того, специфичность представленных на **рисунке 7** трех нейронных сетей ожидаемо была максимальной на исходной выборке и более низкой на других выборках (выборка 1 – «чужая» для всех трех нейронных сетей, выборка 2 – «своя» для обозначенной зеленым цветом нейронной сети, выборка 3 – «своя» для обозначенной красным цветом нейронной сети), выборка 4 – «своя» для обозначенной синим цветом нейронной сети).

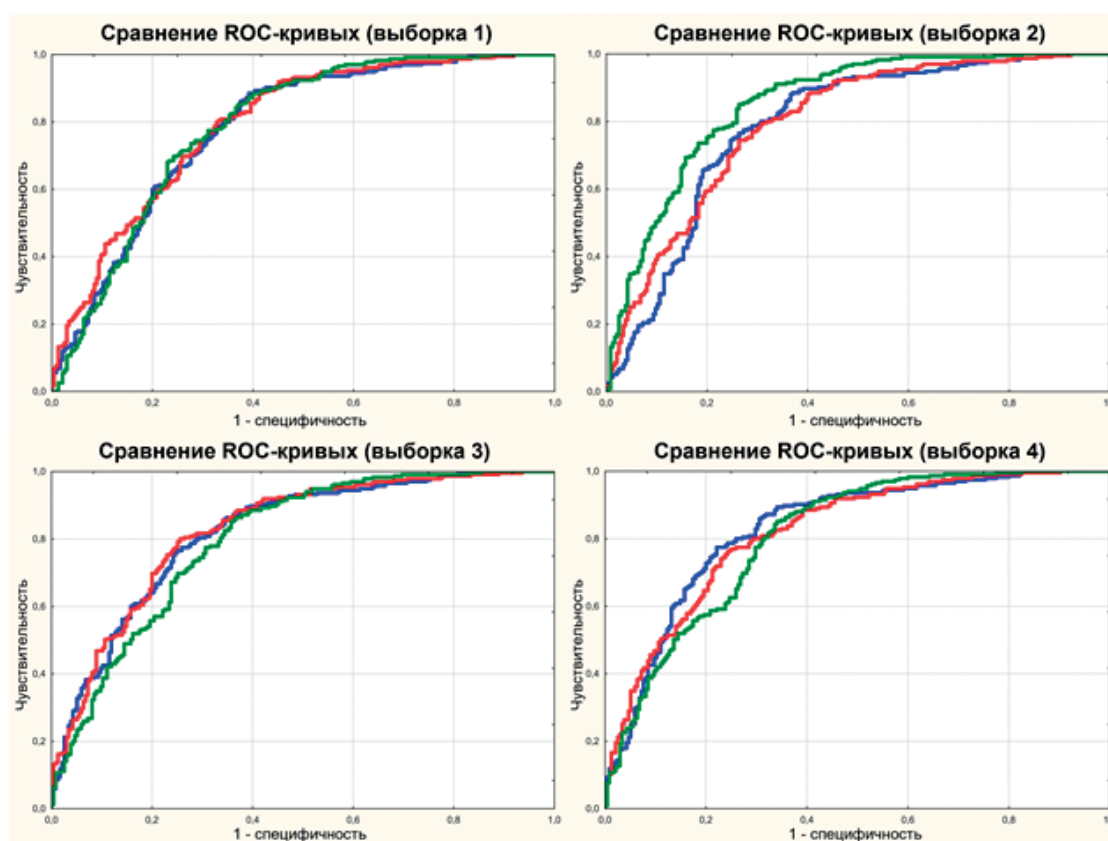
Несмотря на симуляционный характер данного исследования (является очевидным то, что реальная диагностика артериальной гипертензии и

Рисунок 7.

ROC-кривые чувствительности и специфичности разработанных нейронных сетей (отмечены зеленым, красным и синим цветами) для виртуальной диагностики острых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, разработанных и частично кросс-валидированных на четырех выборках пациентов с равной долей неблагоприятных и благоприятных исходов (выборки различались между собой массивами пациентов с благоприятным исходом).

Figure 7.

ROC curves of the neural networks (green, red, and blue coloured lines) for the virtual diagnosis of major adverse cardiovascular events designed and partially cross-validated on four samples of patients with equal proportions of adverse and favorable outcomes. Samples shared patients with adverse but not favorable outcome.



ишемической болезни сердца не будет основываться на нейронных сетях), его сутью является апробация научно-технологического процесса для последующей разработки прогностического модуля для оценки вероятности неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в общей популяции. Первая стадия указанного процесса включает в себя определение количественных переменных (факторов риска), способных разделить облака точек субъектов с низким и высоким риском артериальной гипертензии посредством дискриминантного анализа. На второй стадии проводится ранжирование предикторов по их прогностической мощности (при этом разные модули для присвоения рангов прогностической ценности генерируют разные результаты, что требует их параллельного использования и последующего сравнения результатов). На третьей стадии, с использованием полученных на предыдущих двух подготовительных стадиях знаний, производится разработка непосредственно нейронных сетей. В данном исследовании для применения на этой стадии была проведена апробация эвристического подхода, включающего в себя автоматизированную генерацию и анализ нейронных сетей с их последующей мануальной селекцией и интеграцией в графический интерфейс пользователя с параллельным дизайном дерева принятия решений на основе классификации и регрессии. Четвертой стадией является кросс-валидация нейронных сетей, которая в идеале должна осуществляться на принципиально иной выборке па-

циентов с одними и теми же определенными переменными (к примеру, нейронные сети, разработанные на основе проспективного многоцентрового эпидемиологического исследования PURE, целесообразно кросс-валидировать на аналогичном исследовании ЭССЕ-РФ). Суррогатным подходом является применение бутстрэппинга для генерации выборок виртуальных пациентов в облаке вероятностей переменных на основе имеющегося массива данных, однако такой способ целесообразно применять в виде скорее комбинированного, чем самостоятельного. Частично это подтверждается примером с разработкой нейронных сетей для виртуальной диагностики острых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, где истинная (хотя и частичная) кросс-валидация приводила к снижению специфичности разработанных нейронных сетей на иных массивах пациентов с благоприятными исходами в сравнении с исходными массивами, на которых они были разработаны (при этом при генерации выборок виртуальных пациентов посредством бутстрэппинга подобного снижения специфичности или чувствительности не наблюдалось). Пятой стадией, следующей за кросс-валидацией нейронных сетей, является непосредственно их перенос в графический интерфейс пользователя, технологический процесс которого описан в «Материалах и методах». Наглядным итогом всего вышеприведенного научно-технологического процесса является следующая оболочка прототипа прогностического модуля (рисунок 8):

Рисунок 8.

Графический интерфейс пользователя, представленный в прототипе разрабатываемого прогностического модуля для оценки вероятности неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в общей популяции.

Figure 8.

Graphical user interface incorporated into the prototype of the software for the prognostication of major adverse cardiovascular events in the population.

Заключение

Научно-производственной ценностью проведенного исследования является апробация научно-технологического процесса разработки и оценки эффективности работы нейронных сетей для виртуальной диагностики и, впоследствии, прогнозирования БСК при помощи сочетания автоматизированной генерации и анализа нейронных сетей с их последующей мануальной селекцией и интеграцией в графический

интерфейс пользователя. В данном исследовании показано, что разработанные при помощи такого подхода нейронные сети обладают достаточно высоким потенциалом с позиций их чувствительности и специфичности. Таким образом, разработанный научно-технологический процесс пригоден и для разработки прогностического модуля для оценки вероятности неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в общей популяции.

Литература :

1. Шальнова С.А., Ежов М.В., Метельская В.А., Евстифеева С.Е., Тарасов В.И., Муромцева Г.А., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Шабунцова А.А., Белова О.А., Трубочева И.А., Ефанов А.Ю., Астахова З.Т., Кулакова Н.В., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Ассоциации липопротеида(а) с факторами риска атеросклероза в российской популяции (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(5):612-621. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-5-612-621>
2. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):4-9. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.000510>
3. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин В.А., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков Э.В., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.В., Ротарь О.П., Трубочева И.А., Деев А.Д., Шальнова С.А., Чазова И.Е., Шляхто Е.В., Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Гомыранова Н.В., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Литинская О.А., Мамедов М.Н., Метельская В.А., Оганов Р.Г., Суворова Е.И., Худяков М.Б., Баранова Е.И., Касимов Р.А., Шабунцова А.А., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Азарин О.Г., Бабенко Н.И., Бондарцов Л.В., Фурменко Г.И., Хвостикова А.Е., Белова О.А., Назарова О.А., Шутепова Е.А., Барбараш О.Л., Данильченко Я.В., Индукаева Е.В., Максимов С.А., Мулерова Т.А., Скрипченко А.Е., Черкасс Н.В., Басырова И.Р., Исаева Е.Н., Кондратенко В.Ю., Лопина Е.А., Сафонова Д.В., Гудкова С.А., Черепанова Н.А., Кавешников В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н., Медведева И.В., Сторожок М.А., Шава В.П., Шалаев С.В., Гутнова С.К., Толпаров Г.В. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4-11. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>
4. Максимов С.А., Артамонова Г.В. Риски артериальной гипертензии в зависимости от производственных факторов. Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема : сборник тезисов XIII Всероссийского конгресса. Уфа: 2017;10-11.
5. Максимов С.А., Скрипченко А.Е., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В. Факторы в системе прогнозирования артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2014;54(1):61-63. <https://doi.org/10.18565/cardio.2014.1.61-62>
6. Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кочергина А.М., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В. Факторы кардиоваскулярного риска и их ассоциации с недостижением целевых значений артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией в г. Кемерово (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Медицина в Кузбассе*. 2016;15(1):47-53.
7. Karunatilake SP, Ganegoda GU. Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases and Application of Technology for Early Diagnosis. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 5767864. <https://doi.org/10.1155/2018/5767864>
8. Kilic A. Artificial Intelligence and Machine Learning in Cardiovascular Health Care. *Ann Thorac Surg*. 2020;109(5):1323-1329. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.09.042>
9. Ambale-Venkatesh B, Yang X, Wu CO, Liu K, Hundley WG, McClelland R, Gomes AS, Folsom AR, Shea S, Guallar E, Bluemke DA, Lima JAC. Cardiovascular Event Prediction by Machine Learning: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2017;121(9):1092-1101. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311312>
10. Hessler G, Baringhaus KH. Artificial Intelligence in Drug Design. *Molecules*. 2018;23(10):2520. <https://doi.org/10.3390/molecules23102520>
11. Miller DD, Brown EW. Artificial Intelligence in Medical Practice: The Question to the Answer? *Am J Med*. 2018;131(2):129-133. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.10.035>
12. Mintz Y, Brodie R. Introduction to artificial intelligence in medicine. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2019;28(2):73-81. <https://doi.org/10.1080/13645706.2019.1575882>
13. Lim LJ, Tison GH, Delling FN. Artificial Intelligence in Cardiovascular Imaging. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2020;16(2):138-145. <https://doi.org/10.14797/mdcj-16-2-138>
14. Darcy AM, Louie AK, Roberts LW. Machine Learning and the Profession of Medicine. *JAMA*. 2016;315(6):551-552. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.18421>
15. Johnson KW, Torres Soto J, Glicksberg BS, Shameer K, Miotto R, Ali M, Ashley E, Dudley JT. Artificial Intelligence in Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(23):2668-2679. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.521>
16. Esteve A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, Thrun S. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. 2017;542(7639):115-118. <https://doi.org/10.1038/nature21056>
17. Yu L, Chen H, Dou Q, Qin J, Heng PA. Automated Melanoma Recognition in Dermoscopy Images via Very Deep Residual Networks. *IEEE Trans Med Imaging*. 2017;36(4):994-1004. <https://doi.org/10.1109/TMI.2016.2642839>
18. Shimizu H, Nakayama KI. Artificial intelligence in oncology. *Cancer Sci*. 2020;111(5):1452-1460. <https://doi.org/10.1111/cas.14377>

References:

1. Shalnova SA, Ezhov MV, Metelskaya VA, Evstifeeva SE, Tarasov VI, Muromtseva GA, Balanova YuA, Imaeva AE, Kapustina AV, Shabunova AA, Belova OA, Trubacheva IA, Efanov AY, Astakhova ZT, Kulakova NV, Boytsov SA, Drapkina OM. Association Between Lipoprotein(a) and Risk Factors of Atherosclerosis in Russian Population (Data of Observational ESSE-RF study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(5):612-621. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-5-612-621>
2. Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. *Therapeutic archive*. 2020;92(1):4-9. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.000510>

3. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV, Efanov AY, Zhernakova YuV, Il'in VA, Konradi AO, Libis RA, Minakov EV, Nedogoda SV, Oschepkova EV, Romanchuk SV, Rotar OP, Trubacheva IA, Deev AD, Shalnova SA, Chazova IE, Shlyakhto EV, Boytsov SA, Balanova YuA, Gomyranova NV, Evstifeeva SE, Kapustina AV, Litinskaya OA, Mamedov MN, Metelskaya VA, Oganov RG, Suvorova EI, Khudyakov MB, Baranova EI, Kasimov RA, Shabunova AA, Ledyeva AA, Chumachek EV, Azarin OG, Babenko NI, Bondartsov LV, Furmenko GI, Khvostikova AE, Belova OA, Nazarova OA, Shutemova EA, Barbarash OL, Danilchenko YV, Indukaeva EV, Maksimov SA, Mulero TA, Skripchenko AE, Cherkass NV, Basyrova IR, Isaeva EN, Kondratenko VYu, Lopina EA, Safonova DV, Gudkova SA, Cherepanova NA, Kaveshnikov VS, Karpov RS, Serebryakova VN, Medvedeva IV, Storozhok MA, Shava VP, Shalaev SV, Gutnova SK, Tolparov GV. the prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>
4. Maksimov S, Artamonova G. Risks of arterial hypertension depending on occupational factors. *Arterial hypertension 2017 as an interdisciplinary problem*. Collection of theses of the XIII All-Russian Congress. 2017:10-11. (In Russ.).
5. Maximov SA, Skripnichenko AE, Ndukaeva EV, Artamonova GV. Factors in the system of prognostication of arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2014;54(1):61-63. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/cardio.2014.1.61-62>
6. Barbarash OL, Karetnikova VN, Kochergina AM, Indukaeva EV, Artamonova GV. Cardiovascular risk factors and its association with target blood pressure level inreachment in patients with arterial hypertension in Kemerovo. *Medicine in Kuzbass*. 2016;15(1):47-53. (In Russ.).
7. Karunathilake SP, Ganegoda GU. Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases and Application of Technology for Early Diagnosis. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 5767864. <https://doi.org/10.1155/2018/5767864>
8. Kilic A. Artificial Intelligence and Machine Learning in Cardiovascular Health Care. *Ann Thorac Surg*. 2020;109(5):1323-1329. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.09.042>
9. Ambale-Venkatesh B, Yang X, Wu CO, Liu K, Hundley WG, McClelland R, Gomes AS, Folsom AR, Shea S, Guller E, Bluemke DA, Lima JAC. Cardiovascular Event Prediction by Machine Learning: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2017;121(9):1092-1101. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311312>
10. Hessler G, Baringhaus KH. Artificial Intelligence in Drug Design. *Molecules*. 2018;23(10):2520. <https://doi.org/10.3390/molecules23102520>
11. Miller DD, Brown EW. Artificial Intelligence in Medical Practice: The Question to the Answer? *Am J Med*. 2018;131(2):129-133. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.10.035>
12. Mintz Y, Brodie R. Introduction to artificial intelligence in medicine. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2019;28(2):73-81. <https://doi.org/10.1080/13645706.2019.1575882>
13. Lim LJ, Tison GH, Delling FN. Artificial Intelligence in Cardiovascular Imaging. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2020;16(2):138-145. <https://doi.org/10.14797/mdcj-16-2-138>
14. Darcy AM, Louie AK, Roberts LW. Machine Learning and the Profession of Medicine. *JAMA*. 2016;315(6):551-552. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.18421>
15. Johnson KW, Torres Soto J, Glicksberg BS, Shameer K, Miotto R, Ali M, Ashley E, Dudley JT. Artificial Intelligence in Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(23):2668-2679. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.521>
16. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, Thrun S. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. 2017;542(7639):115-118. <https://doi.org/10.1038/nature21056>
17. Yu L, Chen H, Dou Q, Qin J, Heng PA. Automated Melanoma Recognition in Dermoscopy Images via Very Deep Residual Networks. *IEEE Trans Med Imaging*. 2017;36(4):994-1004. <https://doi.org/10.1109/TMI.2016.2642839>
18. Shimizu H, Nakayama KI. Artificial intelligence in oncology. *Cancer Sci*. 2020;111(5):1452-1460. <https://doi.org/10.1111/cas.14377>

Сведения об авторах

Богданов Лев Александрович, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновы, д. 6).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, разработка нейронных сетей.

ORCID: 0000-0003-4124-2316

Комосский Егор Артёмович, лаборант-исследователь лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновы, д. 6).

Вклад в статью: разработка нейронных сетей, редактирование статьи.

ORCID: 0000-0001-8791-4187

Воронкова Валерия Владимировна, лаборант-исследователь лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновы, д. 6).

Вклад в статью: разработка нейронных сетей, редактирование статьи.

ORCID: 0000-0002-2613-5363

Толстошеев Дмитрий Евгеньевич, лаборант-исследователь лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновы, д. 6).

Authors

Mr. Leo A. Bogdanov, MSc, Junior Researcher, Laboratory of Molecular, Translational, and Digital Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; developed the neural networks.

ORCID: 0000-0003-4124-2316

Mr. Egor A. Komosky, Research Assistant, Laboratory of Molecular, Translational, and Digital Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: developed the neural networks; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-8791-4187

Ms. Valeria V. Voronkova, Research Assistant, Laboratory of Molecular, Translational, and Digital Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: developed the neural networks; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-2613-5363

Mr. Dmitry E. Tolstosheev, Research Assistant, Laboratory of Molecular, Translational, and Digital Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: developed the neural networks; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-4490-2113

Mr. George V. Martsenyuk, Research Assistant, Laboratory of Molecular, Translational, and Digital Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard,

Вклад в статью: разработка нейронных сетей.
ORCID: 0000-0003-4490-2113

Марценюк Георгий Викторович, лаборант-исследователь лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновы, д. 6).

Вклад в статью: разработка нейронных сетей.
ORCID: 0000-0002-8986-6163

Агиенко Алёна Сергеевна, лаборант-исследователь лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновы, д. 6).

Вклад в статью: ведение регистра.
ORCID: 0000-0001-5521-4653

Индукеева Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновы, д. 6).

Вклад в статью: ведение регистра.
ORCID: 0000-0002-6911-6568

Цыганкова Дарья Павловна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновы, д. 6).

Вклад в статью: ведение регистра.
ORCID: 0000-0001-6136-0518

Кутихин Антон Геннадьевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновы, д. 6).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, разработка нейронных сетей, написание статьи.
ORCID: 0000-0001-8679-4857

Kemerovo, 650002, Russian Federation)

Contribution: developed the neural networks; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-8986-6163

Dr. Alena S. Agienko, MD, Research Assistant, Laboratory of Cardiovascular Epidemiology, Department for Optimisation of Cardiovascular Care, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation)

Contribution: database curation.
ORCID: 0000-0001-5521-4653

Dr. Elena V. Indukaeva, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Cardiovascular Epidemiology, Department for Optimisation of Cardiovascular Care, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation)

Contribution: database curation.
ORCID: 0000-0002-6911-6568

Dr. Daria P. Tsygankova, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Cardiovascular Epidemiology, Department for Optimisation of Cardiovascular Care, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation)

Contribution: database curation.

Dr. Anton G. Kutikhin, MD, PhD, Head of the Laboratory of Molecular, Translational, and Digital Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; developed the neural networks; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-8679-4857

Статья поступила: 24.11.2021

Принята в печать: 03.12.2021

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 24.11.2021

Accepted: 03.12.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.