

ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ РОЛИ КОМПЛЕКСА БИОМАРКЕРОВ В ТЕЧЕНИЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Захарьян Е. А.¹, Руденко М. А.², Радковская М. С.¹, Радковский В. А.¹

¹Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

²Физико-технический институт ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295006, проспект академика Вернадского 4, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Радковская Марина Сергеевна, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», e-mail: mari_feod@mail.ru

For correspondence: Marina S. Radkovskaya, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: mari_feod@mail.ru

Information about authors:

Zakharyan E. A., <https://orcid.org/0000-0002-7384-9705>

Rudenko M. A., <https://orcid.org/0000-0002-8334-8453>

Radkovskaya M. S., <https://orcid.org/0000-0002-0053-7575>

Radkovsky V. A., <https://orcid.org/0000-0003-1205-8923>

РЕЗЮМЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из ведущих причин смертности во всем мире. Перспективной является стратегия раннего выявления пациентов высокого риска атеросклероза коронарных артерий (АКА) с применением методов машинного обучения (МО) для разработки предиктивных моделей ИБС. Цель исследования: изучение связи сывороточных концентраций комплекса лабораторных маркеров с выраженностью атеросклеротического поражения у пациентов с ИБС с помощью разработки и оптимизации модели МО. Материал и методы. В исследование включены 220 пациентов с подтвержденной ИБС (по данным коронароангиографии с расчетом SYNTAX Score). Оценивались уровни следующих биомаркеров: СРБ, ФНО-α, ESM-1, sEng, Bcl2, Bax, p53, TRAIL, GDF-15, NRG1. Для прогнозирования выраженности АКА тестировались различные модели машинного обучения. Построение выполнялось с использованием программного обеспечения Statistica (Statsoft, Inc., США) с использованием модуля Automated Neural Networks. Результаты. Наилучшая точность прогнозирования продемонстрирована моделью многослойного персептрона (MLP) 12-5-3 (точность обучения - 98,71%, точность тестирования - 93,75 %, оценка валидации - 93,75 %). Анализ чувствительности показал, что наиболее значимыми предикторами выраженного и тяжелого атеросклероза являются GDF-15, p53, Bcl2/Bax и ESM-1. Обсуждение. Полученные результаты подтверждают эффективность MLP в диагностике АКА, позволяя учитывать нелинейные взаимодействия биомаркеров, что недоступно при использовании традиционных статистических методов. Использование в модели биомаркеров, характерных для ключевых аспектов патогенеза атеросклероза позволило достичь более высокой точности классификации, оценить значимость каждого из показателей в контексте точности прогноза. Заключение. Методы МО, в частности MLP, могут быть эффективным инструментом для прогнозирования выраженности АКА. Будущие исследования будут направлены на увеличение объема данных, тестирование модели на разнородных когортах пациентов и оптимизацию ее параметров.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз коронарных артерий, биомаркеры, искусственные нейронные сети, машинное обучение, многослойный персептрон, прогнозирование риска, апоптоз, воспаление

THE USE OF ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS TO STUDY THE ROLE OF A COMPLEX OF BIOMARKERS DURING THE ATHEROSCLEROTIC PROCESS OF CORONARY ARTERIES IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Zakharyan E. A.¹, Rudenko M. A.², Radkovskaya M. S.¹, Radkovsky V. A.¹

¹Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Physics and Technology Institute of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Coronary heart disease (CHD) remains one of the leading causes of mortality worldwide. The strategy of early detection of patients with high risk of coronary artery atherosclerosis using machine learning (ML) methods to develop predictive models of CHD is a promising one. The aim of the study: to investigate the association of

serum concentrations of a complex of laboratory markers with the severity of atherosclerotic lesion in patients with CHD by developing and optimizing an ML model. **Material and Methods.** 220 patients with confirmed CHD (according to coronary angiography with SYNTAX Score calculation) were included in the study. The following biomarkers were evaluated: CRP, TNF- α , ESM-1, sEng, Bcl2, Bax, p53, TRAIL, GDF-15, NRG1. Model development was performed with Statistica software (Statsoft, Inc., USA) using the Automated Neural Networks module. **Results.** The best prediction accuracy was demonstrated by the multilayer perceptron (MLP) 12-5-3 model (training accuracy – 98.71%, testing accuracy – 93.75%, validation score – 93.75%). Sensitivity analysis showed that GDF-15, p53, Bcl2/Bax, and ESM-1 were the most significant predictors of significant and severe atherosclerosis. **Discussion.** The results confirm the efficacy of MLP in the diagnosis of coronary artery atherosclerosis, allowing us to take into account nonlinear biomarker interactions. The use of biomarkers specific to key aspects of atherosclerosis pathogenesis allowed us to achieve higher classification accuracy, to estimate the significance of each of the indicators in the context of prognostic accuracy. **Conclusion.** ML methods, in particular MLP, can be an effective tool for predicting coronary artery atherosclerosis severity. Future research will focus on increasing the amount of data, testing the model on heterogeneous patient cohorts.

Key words: coronary heart disease, coronary artery atherosclerosis, biomarkers, artificial neural networks, machine learning, multilayer perceptron, risk prediction, apoptosis, inflammation.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые продолжают оставаться основной причиной смертности во многих странах мира. Несмотря на текущие достижения в профилактике и лечении ССЗ, частота встречаемости этой патологии продолжает расти, в том числе у молодых людей и людей трудоспособного возраста [1; 2]. Постепенное развитие, отсутствие выраженной клинической симптоматики на начальных этапах заболевания значительно затрудняет раннюю диагностику, что ведет к более позднему началу терапии. Таким образом, раннее выявление пациентов с высоким риском атеросклероза является ключом к эффективному лечению и профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

Достоверной методикой верификации атеросклероза коронарных артерий (АКА) является КТ-ангиография, которая позволяет определить наличие и степень стенозов коронарных артерий, число пораженных сосудов. Однако методика является инвазивной и сопряжена с периоперационными рисками, также ее использование ассоциировано со значительными материальными затратами и не всегда доступно на всех уровнях оказания медицинской помощи. В настоящее время, с развитием методов машинного обучения (МО), появилась возможность использовать клинические и лабораторные показатели для определения вероятности наличия заболевания на основе более совершенного анализа данных и учета не только линейных взаимосвязей признаков, что открывает новые возможности для ранней и неинвазивной диагностики [3].

Действительно, в последние годы наблюдается активное применение алгоритмов МО для создания предиктивных моделей ИБС. Одним из наиболее перспективных инструментов является использование искусственных нейронных сетей (ИНС), которые представляют собой систему параллельно работающих простых обрабатыва-

ющих элементов. Этот метод способен выявлять скрытые закономерности в больших объемах данных и эффективно анализировать сложные нелинейные взаимосвязи между переменными. В результате ИНС могут предоставлять более точные прогнозы, чем традиционные методы статистического анализа. Однако большинство существующих исследований ограничиваются применением лишь базовых алгоритмов или требуют значительных объемов данных для достижения высокой точности. Тем не менее, применение ИНС в медицине демонстрирует значительную результативность в задачах диагностики, прогнозирования и персонализации лечения [4-6].

В литературе описано применение различных методов машинного обучения, включая логистическую регрессию (Logistic Regression, LR), машины опорных векторов (Support Vector Machines, SVM), деревья решений (Decision Trees, DT), случайные леса (Random Forests, RF) и ИНС, в частности, многослойный перцептрон (Multilayer Perceptron, MLP) [7]. LR и SVM основаны на линейных или нелинейных разделительных поверхностях для классификации данных и, не смотря на свою эффективность, имеют свои ограничения, так как не могут учитывать сложные взаимодействия между различными признаками данных. Например, одна переменная может усиливать или ослаблять влияние другой, или же, напротив, изменение целевой переменной возможно только в сочетании признаков. DT и RF более гибкие, способны работать с разными типами информации, определять сложные взаимодействия признаков, однако склонны к переобучению и при высокой размерности могут испытывать трудности с точностью предсказания на новых вводных. Напротив, ИНС и MLP обладают способностью моделировать сложные нелинейные взаимосвязи, обрабатывая большие объемы данных высокой размерности, включая медицинские изображения. Однако необходимо отметить, что ИНС требуют большого количества исходных

материалов для обучения, и, в случае если не применяются методы регуляризации, чувствительны к «шуму» и склонны к переобучению [8-11]. Выбор MLP обоснован его способностью учитывать сложные нелинейные взаимодействия, эффективностью обработки больших объемов данных и возможностью использования методов регуляризации для предотвращения переобучения. Тем не менее, интерпретируемость результатов MLP может быть ограничена по сравнению с более простыми моделями.

Целью исследования явилось изучение связи сывороточных концентраций комплекса лабораторных маркеров с выраженностью атеросклеротического поражения у пациентов с ИБС с помощью разработки и оптимизации модели МО.

Мы применили метод ИНС для комплексного анализа клинических и лабораторных показателей респондентов и их связи с выраженностью атеросклеротических изменений коронарных артерий. Разработанная модель не только обеспечивает высокую точность прогнозов, но и предоставляет возможность оценки вклада различных факторов в развитие заболевания, что значительно увеличивает ее клиническую ценность, а использование рутинных и неинвазивных диагностических маркеров повышает ее доступность в клинической практике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данное исследование были включены 220 пациентов (137 мужчин и 83 женщины) с установленным диагнозом ИБС. Проведенное исследование одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (протокол №5 от 19.05.2022). Пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерием включения больных в исследование явилось наличие верифицированной (клинически и инструментально) ИБС. Критериями не включения были: перенесенные менее 6 недель назад инфаркт миокарда либо острое нарушение мозгового кровообращения; любые острые и хронические воспалительные заболевания, способные повлиять на сывороточные концентрации лабораторных показателей; хроническая болезнь почек $\geq$ III стадии (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²); первичные и вторичные кардиомиопатии, воспалительные заболевания сердца; онкологические заболевания, заболевания крови и иммунной системы; беременность или период лактации; психические расстройства, препятствующие контакту с больным в период наблюдения; нарушение протокола и отказ пациента от участия в исследовании.

Всем пациентам была выполнена коронароангиография на ангиографической установке

«General Electric Optima IGS 330». Для объективной количественной оценки выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий использована шкала SYNTAX в виде онлайн калькулятора (<https://officialsyntaxscore.com>). Также нами проведено исследование уровня С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), фактора роста и дифференцировки 15 (GDF-15), эндотелина (ESM-1), эндотелина (sEng) и маркеров апоптоза Bcl2 (внутриклеточный белковый фактор – регулятор апоптоза), Bax (белок-регулятор апоптоза, кодируемый геном BAX) с последующим вычислением отношения Bcl2/Bax и Bax/Bcl2, TRAIL (цитокин семейства факторов некроза опухоли, лиганд, вызывающий апоптоз, продукт гена TNFSF10) и p53 (продукт гена-супрессора опухоли TP53, транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл) в сыворотке крови. Для этого до проведения коронарографии проводился забор венозной крови натощак. Использовались коммерческие тест-системы производства Cloud-Clone, США (Bcl2, нг/мл; Bax, нг/мл; ФНО- α , пг/мл; GDF-15, пг/мл; NRG-1, нг/мл), Biomerica, США (СРБ, мг/л), Aviscera, США (ESM-1, нг/мл), RayBiotech, Inc., США (p53, нг/мл; TRAIL, пг/мл; sEng, нг/мл).

Для прогнозирования выраженности АКА тестировались следующие модели: линейная сеть (Linear Network, LN), MLP и сеть с радиальной базисной функцией (Radial Basis Function Network, RBF). Построение было проведено с использованием программного обеспечения Statistica (Statsoft, Inc., США) в модуле Automated Neural Networks. Построение модели происходило в несколько этапов:

- в ходе первого этапа была сформирована обучающая выборка для анализа и прогнозирования АКА. Из состава исходной выборки было исключено 20% значений для создания тестовой выборки, необходимой для оценки обучения нейронной сети и верификации результатов;
- на втором этапе проводилось обучение различных архитектур с разными функциями активации. В процессе эксперимента были использованы LN, MLP и RBF. Программа автоматически отбирала 5 лучших моделей из 1000 созданных вариантов. Выбор оптимальной модели проводился на основе показателя отношения стандартных отклонений, которое представляет собой отношение стандартного отклонения ошибки прогноза к стандартному отклонению исходных данных. Модель оценивали как удачную, если отношение стандартного отклонения приближалось к нулю, а точность обучения стремилась к 100%.

- Критерием успешного обучения являлось последовательное уменьшение ошибки на обучающем множестве;
- на третьем этапе проводилось тестирование модели путем сравнения прогнозируемых значений с данными тестовой выборки, которая не использовалась в процессе обучения. Оценка качества прогноза осуществлялась на основе количественных и сравнительных метрик точности, что позволило определить обобщающую способность модели;
 - на четвертом этапе производился анализ чувствительности прогноза путем варьирования значений каждого лабораторного показателя в фиксированном диапазоне. Для каждой модели рассчитывалось изменение прогноза при варьировании факторов, после чего результаты сравнивались со средним значением чувствительности по выборке. Лучшей считалась модель, которая демонстрировала стабильные предсказания при небольших изменениях входных данных, т.е. модель с наименьшей интегральной (консолидированной) оценкой чувствительности при условии согласованности предсказаний по всем факторам;
 - на пятом этапе для проверки выбора одной из пяти предложенных программой моделей анализировались результаты оценок матрицы ошибок. Критически важным условием являлась способность модели МО эффективно классифицировать выраженность АКА пациентов всех групп. Особое внимание уделялось группам 2 и 3 (согласно баллам по шкале SYNTAX), поскольку они представляют наибольший клинический интерес с точки зрения оценки прогноза.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 220 пациентов с подтвержденной ИБС. Пациенты были разделены на группы согласно полученным баллам по шкале SYNTAX: 1 группа – с умеренным атеросклеротическим поражением коронарных артерий (менее или равно 22 балла – 124 человека); 2 группа – с выраженным атеросклерозом коронарных артерий (23-32 балла – 53 человека); 3 группа – с крайне тяжелым поражением коронарных артерий (более 33 баллов – 43 человека).

Средний возраст пациентов незначительно варьировал между группами и составил 64,0 года (59,0; 69,0) в первой группе, 66,0 лет (60,0; 70,0) во второй и третьей группах. У большинства пациентов наблюдалась сердечная недостаточ-

ность (СН) II-III функционального класса (ФК) по NYHA. В группе с умеренным поражением (Группа 1) СН II ФК диагностирована у 36,3% пациентов, а III ФК – у 63,7%. В группах с выраженным и крайне тяжелым поражением (Группы 2 и 3) доля пациентов с СН III ФК была выше (73,6% и 76,7% соответственно), а IV ФК наблюдался только в группе 3 (9,3%).

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Для прогнозирования выраженности АКА были протестированы различные методы МО, включая LN, MLP и RBF. В процессе экспериментов было протестировано 1000 различных нейросетевых архитектур, из которых 5 моделей MLP с разной конфигурацией скрытых слоев были отобраны для детального анализа.

Наилучшие результаты продемонстрировала нейросетевая архитектура MLP, где в качестве входных нейронов в модель было включено 12 количественных показателей (GDF-15, NRG-1, ESM-1, СРБ, ФНО- α , sEng, p53, TRAIL, Вах, Bcl2, Bcl2/Bax, Вах/Bcl2) и 3 выходных класса, соответствующих умеренному, выраженному и крайне тяжелому атеросклерозу согласно шкале SYNTAX. Результаты обучения, тестирования и валидации каждой модели приведены в Таблице 2. Наивысшую точность на обучающей выборке (98,71%) продемонстрировала MLP 12-5-3, что свидетельствует о высокой адаптации модели к анализируемым данным. На тестовой выборке, которая не использовалась в процессе обучения, MLP 12-5-3, MLP 12-8-3 и MLP 12-10-3 показали 93,75% точности, а MLP 12-12-3 – 96,88%, что указывает на хорошую способность модели к обобщению новых данных. Наибольшую стабильность предсказаний на валидационной выборке показала MLP 12-10-3 (96,88%), что говорит о ее высокой устойчивости к вариативности данных.

MLP 12-5-3, несмотря на высокую точность на обучающих и тестовых данных, продемонстрировала валидационную точность 93,75%, что остается одним из лучших показателей среди всех протестированных моделей.

Для оценки значимости отдельных предикторов в прогнозировании выраженности АКА проведен анализ чувствительности модели MLP 12-5-3. Этот анализ позволил определить, какие биомаркеры оказывают наибольшее влияние на итоговые прогнозы модели и насколько изменяется предсказание при варьировании значений отдельных показателей. Результаты анализа чувствительности представлены в Таблице 3.

Наибольшая чувствительность прогнозов отмечена для GDF-15 (8,3%), что подтверждает ключевую роль этого биомаркера в развитии

Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика пациентов.
Table 1. Clinical and instrumental characteristics of patients.

Показатели	Группа 1 (n=124)	Группа 2 (n=53)	Группа 3 (n=43)
Возраст (годы), (Me [Q25; Q75])	64,0 [59,0; 69,0]	66,0 [60,0; 70,0]	66,0 [60,0; 70,0]
SYNTAX, (баллы), (Me [Q25; Q75])	12,0 [5,0; 16,0]	27,5 [24,0; 29,5]	36,25 [34,0; 40,5]
II ФК СН по NYHA, n (%)	45 (36,3%)	14 (26,4%)	6 (14,0%)
III ФК СН по NYHA, n (%)	79 (63,7%)	39 (73,6%)	33 (76,7%)
IV ФК СН по NYHA, n (%)	-	-	4 (9,3%)
ФВ ЛЖ, % (Me [Q25; Q75])	57,0 [49,0; 62,0]	54,0 [47,0; 59,0]	52,0 [44,0; 59,0]
Стенокардия, n (%)	72 (58,1%)	41 (77,4%)	35 (81,4%)
ИМ в анамнезе, n (%)	45 (36,3%)	41 (77,4%)	25 (58,1%)
GDF-15, пг/мл, (Me [Q25; Q75])	613,0 [422,5; 695,5]	891,0 [800; 944]	1245,0 [1100; 1400]
NRG-1, нг/мл, (Me [Q25; Q75])	2,91 [2,50; 3,20]	2,60 [2,22; 2,80]	2,30 [2,10; 2,54]
ESM-1, нг/мл, (Me [Q25; Q75])	14,40 [10,19; 19,91]	20,31 [12,75; 24,12]	32,10 [22,12; 38,21]
СРБ, мг/л, (Me [Q25; Q75])	7,23 [5,64; 7,86]	8,49 [7,99; 9,15]	9,99 [9,32; 11,63]
ФНО-α, пг/мл, (Me [Q25; Q75])	4,0 [3,2; 4,8]	5,5 [4,7; 5,9]	7,05 [5,2; 7,8]
sEng, нг/мл, (Me [Q25; Q75])	5,393 [4,9; 6,724]	5,348 [4,378; 6,732]	5,732 [5,213; 7,192]
p53, нг/мл, (Me [Q25; Q75])	6,195 [5,38; 7,785]	8,1 [6,91; 8,81]	9,2 [8,91; 9,94]
TRAIL, пг/мл, (Me [Q25; Q75])	605,4 [417,1; 840,3]	389,2 [291,2; 512,7]	279,1 [199,8; 310,6]
Bax, нг/мл, (Me [Q25; Q75])	25,25 [20,3; 32,9]	34,0 [29,0; 35,7]	36,0 [35,1; 37,0]
Bcl2, нг/мл, (Me [Q25; Q75])	4,0 [2,9; 4,7]	2,9 [2,4; 3,5]	2,3 [2,0; 2,6]
Bcl2/Bax, (Me [Q25; Q75])	0,15 [0,08; 0,22]	0,09 [0,07; 0,12]	0,06 [0,06; 0,08]
Bax/Bcl2, (Me [Q25; Q75])	6,54 [4,46; 11,53]	11,79 [8,08; 15,22]	15,61 [12,89; 18,05]

Примечание: ИМ - инфаркт миокарда; ЛЖ – левый желудочек; СН – сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса; ФК – функциональный класс; NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация).

Notation: MI - myocardial infarction; LV - left ventricle; HF - heart failure; EF - ejection fraction; FC - functional class; NYHA - New York Heart Association.

Таблица 2. Результаты обучения нейросетевых моделей для прогнозирования степени атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Table 2. Results of neural network model training for predicting the severity of coronary artery atherosclerotic lesions.

№	Код модели НС	Точность обучения, %	Точность тестирования, %	Оценка валидации, %
1	MLP 12-5-3	92,90	93,75	81,25
2	MLP 12-5-3	98,71	93,75	93,75
3	MLP 12-8-3	92,26	93,75	90,63
4	MLP 12-12-3	94,19	96,88	90,63
5	MLP 12-10-3	92,26	93,75	96,88

атеросклероза. Также немаловажными по значимости факторами можно отметить маркеры апоптоза – Bcl2/Bax (6,0%) и p53 (4,1%) и эндотелиальной дисфункции ESM-1 (2,40%).

Для оценки качества классификации пациентов по степени выраженности АКА была построена матрица ошибок. Она позволяет оценить, насколько точно модель предсказывает принадлеж-

Таблица 3. Анализ чувствительности прогноза от изменения основных лабораторных факторов.
Table 3. The analysis of sensitivity of prognosis to changes in the main laboratory factors

	1.MLP 12-5-3	2.MLP 12-5-3	3.MLP 12-8-3	4.MLP 12-12-3	5.MLP 12-10-3	Среднее значение
GDF-15, пг/мл	5,7	16,9	4,7	9,6	4,3	8,3
Bcl2/Bax	2,2	7,6	2,8	2,5	14,8	6,0
p53, нг/мл	1,1	10,2	1,8	3,2	4,3	4,1
ESM-1, нг/мл	1,72	4,67	1,42	2,72	1,48	2,40
TRAIL, пг/мл	2,02	2,99	1,58	2,34	1,57	2,10
Bax, нг/мл	1,21	2,95	1,22	1,95	1,47	1,76
sEng, нг/мл	1,60	1,31	1,24	2,24	1,30	1,54
Bcl2, нг/мл	1,17	1,70	1,17	2,14	1,04	1,44
Bax/Bcl2	1,10	1,94	1,01	1,49	1,32	1,37
СРБ, мг/л	1,15	1,65	1,01	1,03	1,87	1,34
NRG1 нг/мл	1,60	1,73	1,06	1,21	1,02	1,32
ФНО-α, пг/мл	1,16	1,42	1,08	1,71	1,09	1,29

ность пациента к одной из трех групп (умеренное, выраженное и крайне тяжелое поражение), а также выявить возможные ошибки классификации. (Таблица 4).

Результаты матрицы ошибок демонстрируют значительные различия в качестве предсказаний между моделями. В группе пациентов с умеренным поражением (группа 1) точность классификации варьировала от 93,02% (MLP 12-10-3) до 97,67% (MLP 12-5-3), при этом наибольшее число ошибок допускала модель MLP 12-10-3, где шесть пациентов были ошибочно отнесены к группе 2. В остальных моделях количество ошибок в данной группе не превышало четырех случаев. В группе пациентов с выраженным атеросклерозом (группа 2) точность классификации варьировалась в диапазоне от 82,5% (MLP 12-8-3) до 100% (MLP 12-5-3). При этом модели MLP 12-8-3 и MLP 12-12-3 продемонстрировали наибольшее число ошибок в данной категории, допуская неверную классификацию 7 и 2 пациентов соответственно. Важно отметить, что в группе пациентов с крайне тяжелым поражением (группа 3) все модели показали достаточно высокие результаты, однако наилучшую точность (100%) обеспечила только модель MLP 12-5-3, тогда как в остальных архитектурах наблюдались единичные ошибки, приводившие к снижению точности до 89,7% (MLP 12-5-3, MLP 12-12-3).

Общий показатель точности классификации среди всех моделей колебался в пределах от 92,3% до 98,7%. Наивысшее значение достигну-

то моделью MLP 12-5-3, которая допустила лишь две ошибки на всей тестовой выборке (1,3%). Напротив, наибольшее число ошибок (12 случаев) зафиксировано у моделей MLP 12-8-3 и MLP 12-10-3, что отразилось на снижении их общего показателя точности до 92,3%. Анализируя матрицу ошибок, можно отметить, что большинство неверных классификаций наблюдалось в переходе пациентов из группы 1 в группу 2, что, вероятно, связано с пересечением значений биомаркеров у пациентов с пограничной выраженностью атеросклероза. Ошибки классификации между группами 2 и 3 встречались значительно реже, что свидетельствует о более четкой границе между этими стадиями заболевания.

Выбор сделан в пользу второй модели (MLP 12-5-3), так как она способна прогнозировать все значения для выраженного и крайне тяжелого АКА, и в то же время по результатам обучения и тестирования эта модель демонстрировала наилучшие результаты сочетания точности и стабильности предсказаний.

Для выбранной модели MLP 12-5-3 был проведен расчет основных метрик качества нейронной сети. На рисунках 1 (а-в) приведены графики качества классификации выбранной прогностической модели в зависимости от выраженности АКА. В частности, Gain Chart отображает эффективность классификации, сравнивая долю верно классифицированных случаев с ожидаемыми значениями для случайного алгоритма. На графике диагональная линия соответствует случайному

предсказанию, тогда как кривая модели отражает реальную эффективность алгоритма. Чем выше расположена эта кривая относительно диагонали, тем лучше качество классификации, и тем выше прогностическая ценность модели.

ОБСУЖДЕНИЕ

Определение сывороточных биомаркеров является одним из наиболее перспективных направлений в современной кардиологии, обеспечивая возможность ранней диагностики, динамического мониторинга и прогнозирования течения ИБС. В отличие от традиционных инструментальных методов, анализ биохимических маркеров позволяет выявлять патологические изменения на доклинической стадии, что играет ключевую роль в своевременном назначении профилактических и терапевтических мер. Исследование биомаркеров отражает фундаментальные патофизиологические процессы, такие как воспаление, эндотелиальная дисфункция, апоптоз и ремоделирование сосудистой стенки, что способствует более точной стратификации риска и индивидуализированному подбору лечебных стратегий.

Ранее нами уже были проведены исследования, посвященные изучению отдельных биомаркеров, в частности эндокана и GDF-15, их связи с атеросклеротическим поражением сосудов и процессами апоптоза. Мы подтвердили, что повышение концентрации эндокана и GDF-15 коррелирует с выраженностью атеросклероза, функциональными изменениями в сердечно-сосудистой системе и неблагоприятным прогнозом [12-14]. Однако традиционные методы статисти-

ческого анализа ограничены предположением о линейных взаимосвязях между переменными, что значительно снижает их эффективность при необходимости анализа многомерных и вариабельных данных. В связи с этим использование методов МО, в частности ИНС, представляется более перспективным подходом, позволяющим учитывать сложные нелинейные взаимодействия между предикторами.

В современной литературе ИНС активно используются в различных моделях прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклеротическое поражение коронарных артерий. MLP являются мощными инструментами для моделирования сложных зависимостей и нелинейных взаимосвязей в данных. Тем не менее, существуют определенные ограничения, в частности склонность ИНС к переобучению при недостатке данных и необходимость тщательной

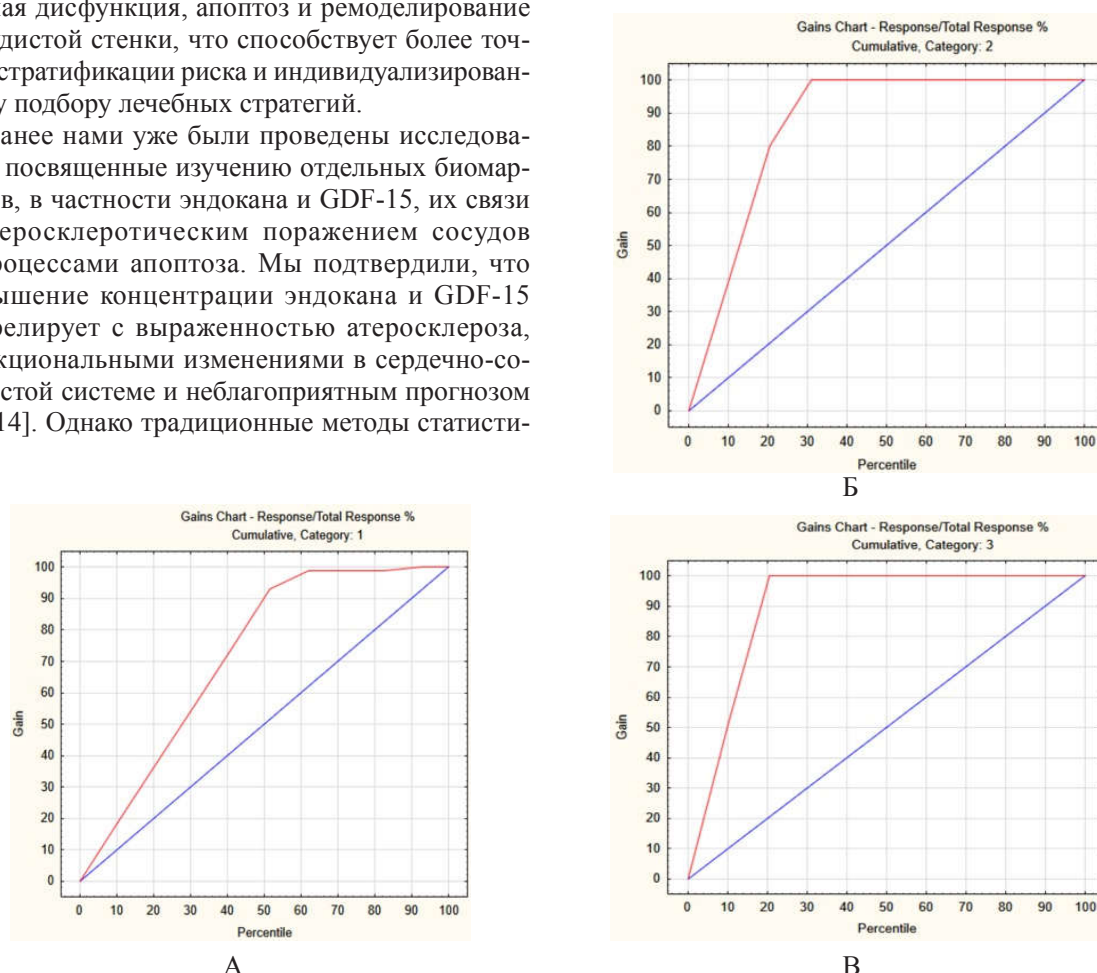


Рис. 1 (а-в). Графики качества классификации групп степени атеросклеротического поражения коронарных артерий по модели MLP1 – 2L-12: а) ROC кривая для первой группы; б) ROC кривая для второй группы; в) ROC кривая для третьей группы.

Fig. 1 (a-b). Graphs of classification quality of groups by severity of atherosclerotic lesion of coronary arteries using MLP1 - 2L-12 model: а) ROC curve for the first group; б) ROC curve for the second group; в) ROC curve for the third group.

Таблица 4. Результаты оценок матрицы ошибок при анализе лабораторных показателей.
Table 4. Results of error matrix estimates in laboratory parameter analysis.

		Группа 1	Группа 2	Группа 3	Общий показатель (группы 1-3)
1.MLP 12-5-3	Всего	86,00	40,0	29,0	155,0
	Правильные	82,00	36,0	26,0	144,0
	Ошибки	4,00	4,0	3,0	11,0
	Правильные (%)	95,35	90,0	89,7	92,9
	Ошибки (%)	4,65	10,0	10,3	7,1
2.MLP 12-5-3	Всего	86,00	40,0	29,0	155,0
	Правильные	84,00	40,0	29,0	153,0
	Ошибки	2,00	0,0	0,0	2,0
	Правильные (%)	97,67	100,0	100,0	98,7
	Ошибки (%)	2,33	0,0	0,0	1,3
3.MLP 12-8-3	Всего	86,00	40,0	29,0	155,0
	Правильные	83,00	33,0	27,0	143,0
	Ошибки	3,00	7,0	2,0	12,0
	Правильные (%)	96,51	82,5	93,1	92,3
	Ошибки (%)	3,49	17,5	6,9	7,7
4.MLP 12-12-3	Всего	86,00	40,0	29,0	155,0
	Правильные	82,00	38,0	26,0	146,0
	Ошибки	4,00	2,0	3,0	9,0
	Правильные (%)	95,35	95,0	89,7	94,2
	Ошибки (%)	4,65	5,0	10,3	5,8
5.MLP 12-10-3	Всего	86,00	40,0	29,0	155,0
	Правильные	80,00	36,0	27,0	143,0
	Ошибки	6,00	4,0	2,0	12,0
	Правильные (%)	93,02	90,0	93,1	92,3
	Ошибки (%)	6,98	10,0	6,9	7,7

настройки гиперпараметров. В работе Vadlamudi et al. предложен метод оптимизации гиперпараметров многослойного персептрона для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний [15]. Авторы подчеркнули, что точность прогнозирования значительно возрастает при оптимальной настройке количества скрытых нейронов, функций активации и алгоритмов обучения.

В настоящем исследовании были применены методы регуляризации и оптимизации архитектуры сети, что позволило минимизировать переобучение и достичь высокой точности класси-

фикации при сравнительно небольшом объеме выборки.

В отечественных исследованиях также активно рассматриваются методы МО для предсказания сердечно-сосудистых событий. Так, в работе Гаврилова и соавт. (2020) предложена методика комплексной оценки клинико-анамнестических факторов риска с использованием МО, в частности случайных лесов и градиентного бустинга [16]. Их модель продемонстрировала точность предсказания сердечно-сосудистых событий на уровне 85–88%, что сопо-

ставимо с результатами нашей нейросетевой модели. Преимуществом предложенной нами модели является интеграция биомаркеров, отражающих патофизиологические процессы воспаления, апоптоза и эндотелиальной дисфункции, что позволяет более точно прогнозировать выраженность атеросклероза. В работе Oleg Yu. Atkov и соавторов изучена возможность диагностики ИБС с применением ИНС, включающих как клинические параметры, так и генетические полиморфизмы [17]. Использование MLP позволило выявить ключевые паттерны в данных пациентов и повысить точность классификации. Эти результаты перекликаются с нашим исследованием, где модель MLP была применена для оценки выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий на основе лабораторных биомаркеров.

Полученные в ходе нашего исследования результаты подтверждают перспективность использования различных методов МО, в частности MLP, для анализа роли наиболее перспективных сывороточных маркеров в развитии атеросклероза и прогнозирования выраженности АКА. Включение биомаркеров в модель позволило учесть ключевые патофизиологические механизмы атеросклероза, что улучшило предсказательную способность алгоритма. В сравнении с существующими исследованиями наша модель показала сопоставимую или более высокую точность, особенно в отношении пациентов с тяжелым поражением коронарных артерий.

Использование алгоритмов МО позволяет в том числе более качественно исследовать патогенетическую роль различных биомаркеров в развитии атеросклероза, так в работе была выявлена тесная взаимосвязь процессов воспаления, эндотелиальной дисфункции и апоптоза в развитии атеросклеротических процессов. Показано, что ключевыми триггерами взаимосвязи этих процессов могут быть GDF-15, соотношение Bcl2/Bax, белок p53 и эндокан. Так, GDF-15, активируя TGF- β -рецепторы, инициирует SMAD-зависимый сигнальный путь, индуцирующий апоптоз и способствующий ремоделированию сосудистой стенки. В то же время, GDF-15, будучи стресс-индуцированным белком, экспрессируется в ответ на воздействие различных цитокинов и факторов роста, таких как интерлейкин-1 β , ФНО- α , ангиотензин II, колониестимулирующий фактор макрофагов и проапоптотический белок p53. В свою очередь, активация апоптоза может идти как по внешнему (TRAIL), так и по внутреннему пути, где соотношение Bcl2/Bax является своего рода «реостатом», регулирующим гибель клеток в зависимости от баланса между про- и антиапоптотическими факторами. Все вышеперечисленные

молекулярные взаимодействия лежат в основе развития атеросклероза.

Результаты исследования демонстрируют, что использование ИНС позволяет преодолеть ограничения традиционных статистических методов анализа данных и обеспечивает более точное прогнозирование риска развития атеросклероза, открывая новые возможности для персонализированной медицины и оптимизации терапевтических стратегий. Тем не менее, остаются определенные ограничения. Во-первых, как и в других исследованиях, использующих МО, модель требует дополнительной валидации на независимых выборках для оценки ее обобщающей способности. Во-вторых, необходим дальнейший анализ интерпретируемости полученных предсказаний, что является ключевым аспектом для интеграции МО в клиническую практику. Будущие исследования будут направлены на увеличение объема данных, тестирование модели на разнородных когортах пациентов и оптимизацию ее параметров с учетом клинической применимости. Это позволит сделать методы МО более доступными и надежными инструментами для персонализированной диагностики и прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе представлено применение ИНС и, в частности, многослойного перцептрона MLP в диагностике и прогнозировании атеросклеротического поражения коронарных артерий. ИНС демонстрируют высокую эффективность при анализе и прогнозировании сложных нелинейных взаимосвязей в медицинских данных. Результаты исследования подтверждают, что анализ комплекса биомаркеров в сочетании с методами МО может повысить прогностическую ценность исследований. Применение ИНС открывает новые перспективы для развития персонализированной медицины, позволяя не только прогнозировать развитие заболевания, но и оценивать вклад отдельных факторов в его патогенез. Таким образом, дальнейшее развитие нейросетевых моделей, их оптимизация и адаптация к реальной клинической практике совместно с расширением исследуемых биомаркеров являются ключевыми направлениями для повышения точности и эффективности лечебно-профилактических стратегий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России, 2023.

URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdra-voohran-2023.pdf>. (Дата обращения: 24.02.2025).

2. World Health Organization. World Health Statistics 2016. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565264>. (Дата обращения: 24.02.2025).

3. Haruna A. A., Muhammad L. J., Yahaya B. Z., Garba E. J., Oye N. D., Jung L. T. An improved C4.5 data mining driven algorithm for the diagnosis of coronary artery disease. 2019 International Conference on Digitization (ICD); November 18-19, 2019; Sharjah, United Arab Emirates. IEEE; 2019:48-52. doi:10.1109/ICD47981.2019.9105844.

4. Ravi D., Wong C., Deligianni F., et al. Deep Learning for Health Informatics. IEEE J Biomed Health Inform. 2017;21(1):4-21. doi:10.1109/JBHI.2016.2636665.

5. Battineni G., Sagaro G.G., Chinatalapudi N., Amenta F. Applications of Machine Learning Predictive Models in the Chronic Disease Diagnosis. Journal of Personalized Medicine. 2020;10(2):21. doi:10.3390/jpm10020021.

6. Онищенко П. С., Клышников К. Ю., Овчаренко Е. А. Искусственные нейронные сети в кардиологии: анализ численных и текстовых данных. Математическая биология и биоинформатика. 2020;15(1):40-56. doi: 10.17537/2020.15.40.

7. Sun X., Yin Y., Yang Q., et al. Artificial intelligence in cardiovascular diseases: diagnostic and therapeutic perspectives. Eur J Med Res. 2023;28(1):242. doi:10.1186/s40001-023-01065-y.

8. Krittana Wong C., Virk H.U.H., Bangalore S., et al. Machine learning prediction in cardiovascular diseases: a meta-analysis. Sci Rep. 2020;10(1):16057. doi:10.1038/s41598-020-72685-1.

9. Mohd Faizal A. S., Thevarajah T. M., Khor S. M., Chang S. W. A review of risk prediction models in cardiovascular disease: conventional approach vs. artificial intelligent approach. Comput Methods Programs Biomed. 2021;207:106190. doi:10.1016/j.cmpb.2021.106190.

10. Dipto I., Islam T., Rahman H., Rahman M. Comparison of different machine learning algorithms for the prediction of coronary artery disease. J Data Anal Inf Process. 2020;8(2):41-68. doi:10.4236/jdaip.2020.82003.

11. Kurt I., Ture M., Kurum A.T. Comparing performances of logistic regression, classification and regression tree, and neural networks for predicting coronary artery disease. Expert Syst Appl. 2008;34(1):366-374. doi:10.1016/j.eswa.2006.09.004.

12. Захарьян Е. А., Грицкевич О. Ю., Ибрагимова Р. Э., Григорьев П. Е. Связь уровня эндокана сыворотки крови с показателями апоптоза и выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с ишемической

болезнью сердца. Кардиология. 2023;63(11):12-20. doi:10.18087/cardio.2023.11.n2570.

13. Захарьян Е. А. Взаимосвязь уровня ростового фактора дифференцировки 15 с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(5):25-32. doi:10.15829/1728-8800-2023-3549.

14. Захарьян Е. А., Фомочкина И. И. Взаимосвязь маркеров апоптоза с выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий и клинико-инструментальными характеристиками пациентов с ишемической болезнью сердца. Российский кардиологический журнал. 2023;28(11):74-81. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5518.

15. Vadlamudi A., Talasila S., Althaph B., Challa N.P., Vadlamudi G.A. Optimizing Multilayer Perceptron classifiers for predictive heart disease diagnosis: A hyperparameter tuning approach. 2024 8th International Conference on Computational System and Information Technology for Sustainable Solutions (CSITSS); November 07-09, 2024; Bengaluru, India. doi:10.1109/CSITSS64042.2024.10816973.

16. Гаврилов Д. В., Серова Л. М., Корсаков И. Н. и др. Предсказание сердечно-сосудистых событий при помощи комплексной оценки факторов риска с использованием методов машинного обучения. Врач. 2020;31(5):41-6. doi:10.29296/25877305-2020-05-08.

17. Atkov O. Y., Gorokhova S. G., Sboev A. G., et al. Coronary heart disease diagnosis by artificial neural networks including genetic polymorphisms and clinical parameters. J Cardiol. 2012;59(2):190-194. doi:10.1016/j.jcc.2011.11.005.

REFERENCES

1. Federal State Statistics Service. official statistics. Healthcare in Russia, 2023. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdra-voohran-2023.pdf> (Accessed February 24, 2025). (In Russ.).

2. World Health Organization. World Health Statistics 2016. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565264> (Accessed February 24, 2025).

3. Haruna A. A., Muhammad L. J., Yahaya B. Z., Garba E. J., Oye N. D., Jung L. T. An improved C4.5 data mining driven algorithm for the diagnosis of coronary artery disease. 2019 International Conference on Digitization (ICD); November 18-19, 2019; Sharjah, United Arab Emirates. IEEE; 2019:48-52. doi:10.1109/ICD47981.2019.9105844.

4. Ravi D., Wong C., Deligianni F., et al. Deep Learning for Health Informatics. IEEE J Biomed Health Inform. 2017;21(1):4-21. doi:10.1109/JBHI.2016.2636665.

5. Battineni G., Sagaro G.G., Chinatalapudi N., Amenta F. Applications of Machine Learning Predictive Models in the Chronic Disease Diagnosis. *Journal of Personalized Medicine*. 2020;10(2):21. doi:10.3390/jpm10020021.
6. Onishchenko P. S., Klyshnikov K. U., Ovcharenko E. A. Artificial Neural Networks in Cardiology: Analysis of Numerical and Text Data *Mathematical Biology and Bioinformatics* 2020;15(1):40-56. (In Russ.). doi:10.17537/2020.15.40.
7. Sun X., Yin Y., Yang Q., et al. Artificial intelligence in cardiovascular diseases: diagnostic and therapeutic perspectives. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):242. doi:10.1186/s40001-023-01065-y.
8. Krittanawong C., Virk H.U.H, Bangalore S., et al. Machine learning prediction in cardiovascular diseases: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):16057. doi:10.1038/s41598-020-72685-1.
9. Mohd Faizal A. S., Thevarajah T. M., Khor S. M., Chang S. W. A review of risk prediction models in cardiovascular disease: conventional approach vs. artificial intelligent approach. *Comput Methods Programs Biomed*. 2021;207:106190. doi:10.1016/j.cmpb.2021.106190.
10. Dipto I., Islam T., Rahman H., Rahman M. Comparison of different machine learning algorithms for the prediction of coronary artery disease. *J Data Anal Inf Process*. 2020;8(2):41-68. doi:10.4236/jdaip.2020.82003.
11. Kurt I., Ture M., Kurum A.T. Comparing performances of logistic regression, classification and regression tree, and neural networks for predicting coronary artery disease. *Expert Syst Appl*. 2008;34(1):366-374. doi:10.1016/j.eswa.2006.09.004.
12. Zakharyan E. A., Gritskevich O. Yu., Ibragimova R. E., Grigoriev P. E. Correlation of Serum Endocan Level With Apoptosis Indicators and Severity of Atherosclerotic Lesions of Coronary Arteries in Patients With Coronary Heart Disease. *Kardiologiya*. 2023;63(11):12-20. (In Russ.). doi:10.18087/cardio.2023.11.n2570.
13. Zakharyan E. A. Interrelation of growth/differentiation factor-15 level with laboratory and clinical and functional parameters of patients with coronary artery disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(5):3549. (In Russ.). doi:10.15829/1728-8800-2023-3549.
14. Zakharyan E. A., Fomochkina I. I. Relationship between apoptosis markers and the severity of coronary atherosclerosis and clinical and paraclinical characteristics of patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(11):5518. (In Russ.). doi:10.15829/1560-4071-2023-5518.
15. Vadlamudi A., Talasila S., Althaph B., Challa N.P., Vadlamudi G.A. Optimizing Multilayer Perceptron classifiers for predictive heart disease diagnosis: A hyperparameter tuning approach. 2024 8th International Conference on Computational System and Information Technology for Sustainable Solutions (CSITSS); November 07-09, 2024; Bengaluru, India. doi:10.1109/CSITSS64042.2024.10816973.
16. Gavrilov D. V., Serova L. M., Korsakov I. N., et al. Cardiovascular diseases prediction by integrated risk factors assessment by means of machine learning. *The Doctor*. 2020;31(5):41-6. doi:10.29296/25877305-2020-05-08.
17. Atkov O. Y., Gorokhova S. G., Sboev A. G., et al. Coronary heart disease diagnosis by artificial neural networks including genetic polymorphisms and clinical parameters. *J Cardiol*. 2012;59(2):190-194. doi:10.1016/j.jjcc.2011.11.005.