

ОБЩЕКЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Пушкин А.С.^{1,2}, Шулькин Д.³, Борисова Л.В.², Ахмедов Т.А.^{1,2}, Рукавишников С.А.^{1,2}

АЛГОРИТМ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОБСЛЕДОВАНИИ

¹ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. И.П. Павлова Минздрава РФ, 197022, Санкт-Петербург, Россия;

²СПб ГБУЗ «Городская Многопрофильная больница №2», 194354, Санкт-Петербург, Россия;

³RobotDreams, 22083, Гамбург, Германия

Эпизоду острого коронарного синдрома чаще всего предшествует развитие системного и локального воспаления, играющего значимую роль в патогенезе заболевания. Общеклинический анализ крови, прямо или косвенно отражающий системные патологические процессы в организме пациента на основе количественной и морфологической оценки состава крови, является одним из наиболее доступных методов лабораторной диагностики в современном здравоохранении. Учитывая рост количества цифровых данных, получаемых врачами от аналитических систем, растёт потенциальная перспектива применения методов машинного обучения для увеличения эффективности предоставляемой диагностической информации в интересах пациента. Цель исследования - создать алгоритм стратификации риска развития инфаркта миокарда на основе принципов машинного обучения у пациентов с острым коронарным синдромом при первичном обследовании. Проведено проспективное пилотное исследование. Всего обследовано 307 пациентов с острым коронарным синдромом (169 мужчин и 138 женщин). Средний возраст пациентов составил 68,6±12,5 лет. Ретроспективно пациенты разделены на две группы: основная – пациенты с окончательным диагнозом «Инфаркт миокарда» и контрольная группа с диагнозом «Нестабильная стенокардия». Всем пациентам при госпитализации в стационар при первичном лабораторном обследовании наряду с исследованием концентрации сердечного тропонина I высокочувствительным методом производилось исследование общеклинического анализа крови на автоматическом гематологическом 5-diff анализаторе. В результате применения ансамблевого метода в качестве метода машинного обучения и искусственных нейронных сетей в качестве независимых моделей ансамбля удалось достичь площади под ROC-кривой=0,77 на тестовой выборке при оценке качества стратификации пациентов. Учитывая объём обучающей выборки в 214 пациентов и результаты сходных исследований достигнутое качество стратификации можно считать приемлемым и перспективным для дальнейшего накопления базы данных с целью дополнительного обучения разработанного алгоритма и повышения характеристик точности прогноза заболевания.

Ключевые слова: острый коронарный синдром; машинное обучение; гематология; кардиомаркеры; тропонин.

Для цитирования: Пушкин А.С., Шулькин Д., Борисова Л.В., Ахмедов Т.А., Рукавишников С.А. Алгоритм стратификации риска развития инфаркта миокарда у пациентов с острым коронарным при первичном обследовании. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (6): 394-400. DOI:<http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-6-394-400>

Pushkin A.S.^{1,2}, Shulkin D.³, Borisova L.V.², Akhmedov T.A.^{1,2}, Rukavishnikova S.A.^{1,2}

ALGORITHM TO STRATIFY THE RISK OF MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AT PRIMARY EXAMINATION

¹I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 197022, Saint-Petersburg, Russian Federation;

²St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «City Multi-field Hospital № 2», 194354, Saint-Petersburg, Russian Federation;

³RobotDreams, 22083, Hamburg, Germany

The episode of acute coronary syndrome is most often preceded by the development of systemic and local inflammation, which plays a significant role in the pathogenesis of the disease. General clinical blood analysis, directly or indirectly reflecting systemic pathological processes in the patient's body based on quantitative and morphological assessment of blood composition, is one of the most affordable methods of laboratory diagnostics in modern public health. Taking into account the growing number of digital data obtained by diagnosticians from analytical systems, there is a growing potential for the use of machine learning methods to increase the effectiveness of provided diagnostic information in the interests of the patient. The aim of this study was to create an algorithm for stratifying the risk of myocardial infarction based on the methods of machine learning in patients with acute coronary syndrome at primary examination. A prospective pilot study was conducted. In total 307 patients with acute coronary syndrome (169 men and 138 women) were examined. The average age of patients was 68.6 ± 12.5 years. Retrospectively, the patients were divided into two groups: the main group - patients with the final diagnosis "Myocardial infarction" and the control group with the diagnosis "Unstable angina pectoris". All patients at hospitalization at the primary laboratory examination along with the study of the concentration of cardiac troponin I by a highly sensitive method were examined by a general clinical blood analysis on an automatic hematological 5-diff analyzer. As a result of the application of the ensemble method as a method of

machine learning and artificial neural networks as 6 independent models of the ensemble it was possible to achieve the area under the ROC curve = 0.77 on the test set when assessing the quality of patient stratification. Taking into account the volume of the training sample in 214 patients and the results of similar studies, the achieved stratification quality can be considered acceptable and promising for further accumulation of the database with the purpose of additional training of the developed algorithm and improvement of the disease prognosis accuracy characteristics.

Key words: acute coronary syndrome; machine learning; hematology; cardiomarkers; troponin.

For citation: Pushkin A.S., Shulkin D., Borisova L.V., Akhmedov T.A., Rukavishnikova S.A. Algorithm to stratify the risk of myocardial infarction in patients with acute coronary syndrome at primary examination. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2020; 65 (6): 394-400 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-6-394-400>

For correspondence: Pushkin A.S., PhD, Head of Emergency Lab Department of Clinical Diagnostic Laboratory, Associate Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course of Molecular Medicine, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; e-mail: pushkindoc@mail.ru

Information about authors:

Pushkin A.S., <https://orcid.org/0000-0003-2875-9521>

Shulkin D., <https://orcid.org/0000-0003-4832-1041>

Borisova L.V. <https://orcid.org/0000-0001-7016-4463>

Akhmedov T.A., <https://orcid.org/0000-0002-3105-4322>

Rukavishnikova S.A., <https://orcid.org/0000-0002-8161-2425>

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Received 23.03.2020

Accepted 02.04.2020

Введение. Пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) при первичном контакте в специализированном стационаре подвергаются комплексному обследованию, включающему опрос, физикальный осмотр, электрокардиографическое исследование, лабораторный мониторинг. Среди лабораторных анализов первого контакта, согласно современным клиническим рекомендациям, должна исследоваться концентрация сердечного тропонина в плазме крови, желательна высокочувствительным методом [1]. Наряду с пациентами, имеющими яркую клиническую картину и характерные результаты электрокардиографического исследования, значительную часть занимают пациенты со сложным дифференциальным диагнозом. Эту группу больных представляют пациенты пожилого и старческого возраста с наличием сопутствующих хронических заболеваний и комбинированной медикаментозной терапией, пациенты, доставленные в ранние сроки развития заболевания, с нетипичными формами инфаркта миокарда – все эти группы пациентов требуют динамического наблюдения и повторных инструментальных и лабораторных исследований [2]. Время оказания медицинской помощи и адекватная маршрутизация пациентов с ОКС прямо влияет на прогноз заболевания и вероятность развития осложнений [1].

Эпизоду ОКС чаще всего предшествует развитие системного и локального воспаления, играющего значимую роль в патогенезе заболевания [3]. Общеклинический анализ крови, прямо или косвенно отражающий системные патологические процессы в организме пациента на основе количественной и морфологической оценки состава крови, является одним из наиболее доступных методов лабораторной диагностики в современном здравоохранении. Автоматические гематологические анализаторы способны описывать более 20 параметров клеток периферической крови. Часть ценной диагностической информации в клиническом анализе крови предоставляется автоматическими системами в графическом виде. Современные гематологические

анализаторы, способные дифференцировать общее количество лейкоцитов (WBC) на 5 субпопуляций (5 diff-анализаторы): нейтрофилы (NEU), лимфоциты (LYM), моноциты (MON), эозинофилы (EOS), базофилы (BAS) – графическую информацию о клеточном составе представляют в виде графиков рассеивания или скаттерграмм (от *англ.* scatter), каждая точка которых характеризует одну клетку. В то же время осям абсцисс и ординат могут быть присвоены различные морфологические свойства клетки, например, размер, сложность, лобулярность [4]. Ввиду большого объема получаемой информации о картине крови пациента врачи зачастую не в состоянии её исчерпывающе интерпретировать относительно клинической ситуации [5]. Снижение диагностической ценности результатов лабораторных исследований происходит и по причине концентрации внимания в urgentных ситуациях главным образом на тех значениях, которые выходят за рамки референсных диапазонов [6].

Учитывая рост количества цифровых данных, получаемых врачами от аналитических систем, растёт потенциальная перспектива применения методов машинного обучения для увеличения эффективности предоставляемой диагностической информации в интересах пациента [7]. За последнее десятилетие машинное обучение претерпело значительные изменения и уже успешно используется во многих интеллектуальных приложениях, охватывающих широкий спектр проблем, связанных с цифровыми данными [8]. Для медицины один из актуальных вопросов заключается в том, на сколько успешно возможно применить машинное обучение в диагностике заболеваний и в каких областях. Существует несколько примеров успешного применения методов машинного обучения в специализированных областях медицины [9-13], а недавно представлена модель, способная классифицировать рак кожи на основе фото снимков поверхности кожи, с уровнем компетентности, сопоставимым с компетентностью дерматолога [14].

Машинное обучение – область искусственного интеллекта, включающая в себя методы для обнаружения взаимосвязей и паттернов в базе данных [15]. Существует неизвестная целевая зависимость – отображение $y^* : X \rightarrow Y$, значения которой известны только на объектах конечной обучающей выборки. Требуется построить алгоритм, который приближал бы неизвестную целевую зависимость, как на элементах обучающей выборки, так и на всей исходной выборки X .

С математической точки зрения, обучение нейронных сетей – многопараметрическая задача нелинейной оптимизации, где необходимо найти глобальный минимум определённой целевой функции [16]. В бинарной классификации целевой функцией является перекрестная энтропия. В процессе оптимизации параметрами выступают веса w , которые оптимизируются до тех пор, пока ошибка предсказания не становится минимальной.

Оценка модели. Общий подход к оценке результатов машинного обучения для решения классификационных (диагностических) задач заключается в наблюдении за точностью классификации, получаемой обученными классификаторами с использованием соответствующих наборов данных. Этот подход действителен только в предположении о равномерных ошибках функции потерь. На практике это часто не так. Например, в медицинской диагностике ложноположительный результат может привести к избыточным расходам на медицинское обслуживание, в то время как ложноотрицательный результат может поставить под угрозу жизнь пациента из-за задержки в лечении. Поэтому лучше наблюдать за тем, как ведет себя обученный классификатор в более общих условиях.

Популярным методом визуализации поведения классификатора в медицинской диагностике является площадь (Area Under Curve) под ROC-кривой ошибок (Receiver Operating Characteristic Curve). ROC-кривая даёт возможность сравнивать соотношения между ложноположительными и истинно положительными заключениями. Бинарная классификация уменьшает вектор признаков до одного числа и затем описывает класс на основании того, больше или меньше это число указанной пороговой величины. При изменении пороговой величины классификации в машинном обучении на график зависимости наносятся различные значения частоты ложноположительных и истинно положительных заключений [17].

Надёжным способом сравнения различных алгоритмов классификации является сравнение их ROC-кривых. Количественное сравнение алгоритмов классификации осуществляется измерением площади под ROC-кривой. В идеальном случае, когда классификатор предсказывает все правильно, площадь под кривой будет равна единице. Модель, случайным образом определяющая выходное значение, будет иметь площадь под кривой, приблизительно равную 0,5 [17].

Цель исследования - создать алгоритм стратификации риска развития инфаркта миокарда на основе принципов машинного обучения у пациентов с ОКС при первичном обследовании.

Материал и методы. Проведено проспективное пилотное исследование на базе сердечно-сосудистого центра СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2». Критерии включения: диагноз направления для госпитализации «Острый коронарный синдром», возраст старше 35 лет, критериями исключения - сопут-

ствующие онкологические заболевания и наследственные заболевания крови, возраст менее 35 лет. Всего обследовано 307 пациентов с ОКС (169 мужчин и 138 женщин). Средний возраст пациентов составил $68,6 \pm 12,5$ лет, в том числе 71 человек в возрасте от 35 до 59 лет (47 (66%) мужчин и 24 (34%) женщин), 142 пациента в возрасте от 60 до 74 лет (85 (60%) мужчин и 57 (40%) женщин) и 94 пациента в возрасте от 75 до 98 лет (37 (39%) мужчин и 57 (61%) женщин).

Ретроспективно пациенты разделены на две группы: основная – пациенты с окончательным диагнозом «Инфаркт миокарда» и контрольная группа с диагнозом «Нестабильная стенокардия». Количество пациентов основной группы составило 102 человека (67 (66%) мужчин и 35 (34%) женщин), количество пациентов контрольной группы – 205 человек (102 (50%) мужчины и 103 (50%) женщины). Всем пациентам при госпитализации в стационар при первичном лабораторном обследовании наряду с исследованием концентрации сердечного тропонина I высокочувствительным методом производилось исследование общеклинического анализа крови на автоматическом гематологическом 5-diff анализаторе.

Первым этапом происходил сбор данных пациентов для формирования матриц первичной базы данных. Пациент с ОКС поступал в приёмный покой специализированного стационара. Наряду с другими диагностическими процедурами у пациента производилось взятие цельной венозной крови из кубитальной вены по средствам вакуумной системы взятия крови в пробирку типа Vacutest (КИМА, Италия) объёмом 4 мл и нанесённым на внутреннюю поверхность стенок пробирки 7,2 мг K_3 ЭДТА. Пробирка перемешивалась путём переворачивания и вращения в горизонтальной и вертикальной плоскостях в течение 30 сек, после чего производилось исследование клинического анализа крови в открытом режиме на автоматическом гематологическом анализаторе CELL-DYN Sapphire (Abbott Laboratories, США). Для исследования использовались характеристики трёх субпопуляций лейкоцитов: нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов. Анализатором производилась оценка следующих характеристик: размер клетки, на основе измерения осевой потери света (axial light loss, ALL), цитоплазматическая и ядерная сложность на основе измерения интенсивностей промежуточного углового рассеяния (intermediate angle scatter intensities, IAS) и ядерной лобулярности путём измерения интенсивности поляризованного бокового рассеяния (polarized side scatter intensity, PSS). Результаты исследования копировали с анализатора в виде FCS-файлов и переносили на доступный персональный компьютер с целью предварительной обработки и машинного анализа. Предварительная обработка заключалась в переводе графических изображений – скатерограмм (графики рассеивания) в цифровой эквивалент с указанием расположения каждой клетки по осям X и Y. Для осуществления данной задачи использовано бесплатное программное обеспечение «Flowing Software» версия 2.5 для работы с FCS-файлами. По окончании обработки FCS-файлов информацию о результатах гематологического исследования сохраняли по средствам программы «Microsoft Excel» версии 2013 г. Полученные результаты далее подвергали процедуре машинного анализа. Машинный анализ осуществляли с применением свободной кроссплатформенной интерактивной интегрированной среды разработки ИСП (англ. Integrated development environment — IDE)

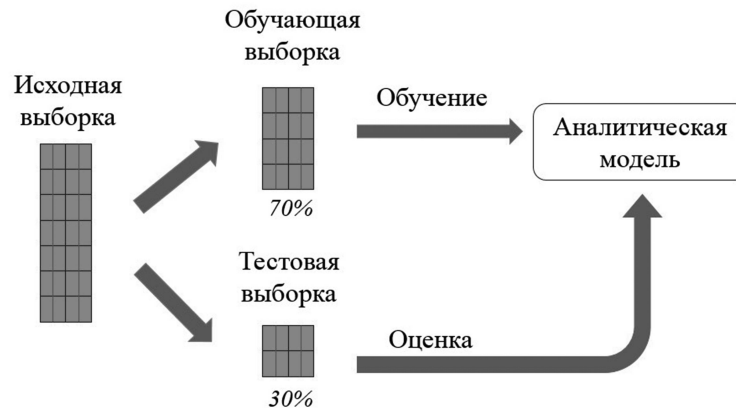


Рис. 1. Процесс машинного обучения.

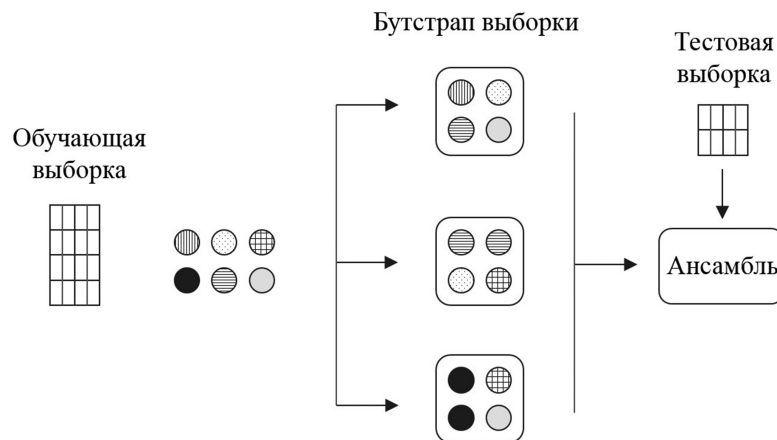


Рис. 2. Схема применения ансамблевого метода машинного обучения.

«Spyder» (Scientific Python Development Environment) для расчётов на языке программирования Python, обеспечивающей простоту использования функциональных возможностей и легковесность программной части. В качестве библиотеки математических моделей применяли открытый Интернет-ресурс «SciKit-Learn» – наиболее распространенный выбор для решения задач классического машинного обучения [18].

Для оценки методов машинного обучения – 70% (214 случаев) исходной выборки использованы для обучающей выборки и 30% (93 случаев) – для тестовой выборки (рис. 1).

Учитывая небольшую обучающую выборку (214 случаев) существует риск переобучения (overfitting). Переобучение – феномен, когда обученная модель хорошо классифицирует случаи из обучающей выборки, но относительно плохо классифицирует случаи из тестовой выборки [19]. Алгоритм машинного обучения обладает способностью к обобщению только в том случае, если точность предсказания диагноза на тестовой выборке достаточно высока и предсказуема, то есть не сильно отличается от точности на обучающей выборке.

Для компенсации размера обучающей выборки в качестве алгоритма для оптимизации выбран Limited-memory BFGS (Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno

algorithm). LFBGS – квазиньютоновский метод, основанный на накоплении информации о кривизне целевой функции по наблюдениям за изменением градиента [20].

В качестве метода машинного обучения применён ансамблевый метод – бэггинг (bootstrap aggregating). Ансамбли – парадигма машинного обучения, где несколько моделей обучаются для решения одной и той же проблемы и объединяются для получения лучших результатов [15]. Бэггинг – метод классификации, использующий композиции алгоритмов, каждый из которых параллельно обучается на подпространстве обучающей выборки. Из множества обучающей выборки отбираются n подмножеств (бутстрап выборки) путём случайного выбора элементов с повторениями в каждом из наблюдений подмножества.

Подмножества можно рассматривать как репрезентативные и независимые выборки истинного распределения данных. На каждом из подмножеств обучается модель. Результат классификации определяется путём голосования независимых моделей, где класс, предсказываемый каждой моделью, можно рассматривать как голос, а класс, который получает большинство голосов, является ответом ансамбля. После обучения моделей и их агрегации в ансамбль, проверяли точность на тестовой выборке (рис. 2).

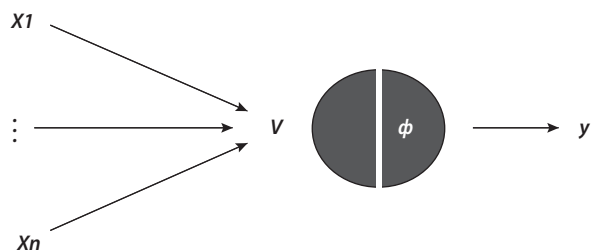


Рис. 3. Принцип функционирования искусственного нейрона.

В качестве независимых моделей ансамбля использованы искусственные нейронные сети (Artificial Neural Networks, ANNs), продемонстрировавшие наиболее высокие результаты на тестовой выборке. ANNs представляют систему соединенных и взаимодействующих нейронов по Румельхарту [21]. Нейрон – вычислительная единица, которая получает информацию и передает её дальше. Нейрон получает суммарную информацию $v = w_1x_1 + \dots + w_nx_n$ всех нейронов с предыдущего скрытого слоя, где w это вес, умноженный на сигнал x . На выходе нейрона суммарная информация v нормализуется с помощью функции активации $y = \phi(v)$. Функция активации нейрона ϕ определяет выходной сигнал, который определяется набором входных сигналов по аналогу биологического нейрона, где функция активации представляет скорость возбуждения потенциала действия в клетке (рис.3).

В качестве функции активации для всех нейронов подобран линейный выпрямитель (Rectified linear unit, ReLU). ReLU имеет простой пороговый переход в нуле, не подвержен насыщению и существенно повышает скорость сходимости стохастического градиентного спуска [22]. Архитектура нейронной сети, подобранная для задачи исследования показана на рис. 4, где:

- входной слой принимает элементы скатерограммы, объединенные в один общий вектор;
- в первом скрытом слое находятся – 32 нейрона, во втором скрытом слое – 16 нейронов и в третьем – 8 нейронов;

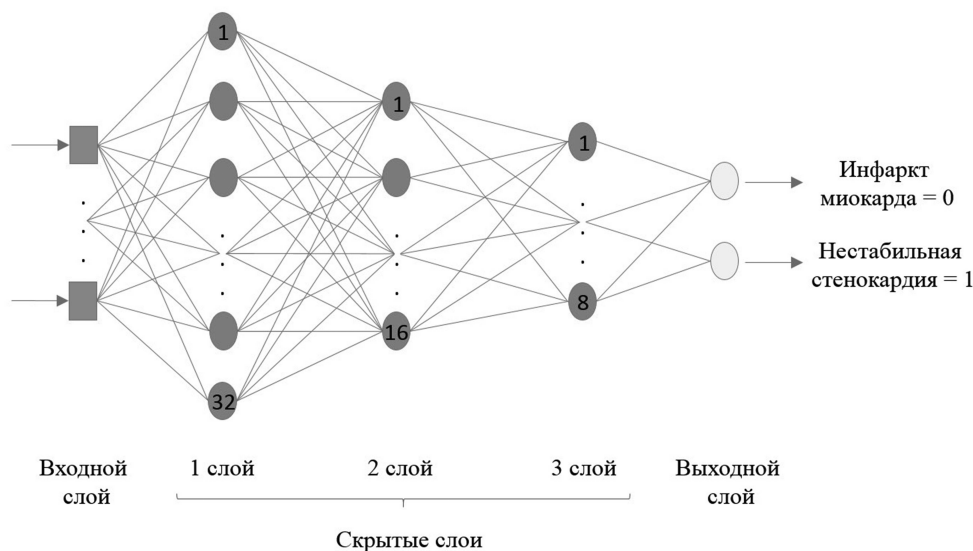


Рис. 4. Архитектура многослойной нейронной сети.

Влияние количества моделей в ансамбле на точность предсказания

Количество нейронных сетей в ансамбле	Площадь под ROC-кривой
1	0,675
2	0,629
3	0,585
4	0,716
5	0,757
6	0,772
7	0,738
8	0,753
9	0,735
10	0,735

– 2 выхода в выходном слое соответствуют окончательным диагнозам: инфаркту миокарда (0) и нестабильной стенокардии (1).

Результаты. В таблице и на рис. 5 показано влияние количества моделей в ансамбле на точность предсказания в нашем исследовании. Ансамбль, состоящий из 6 нейронных сетей, продемонстрировал лучший результат (площадь под ROC-кривой = 0,77) на тестовой выборке.

На рис. 6 показана матрица ошибок ансамбля нейронных сетей на тестовой выборке, где 20 из 27 случаев инфаркта миокарда классифицированы правильно, 53 из 66 случаев нестабильной стенокардии классифицированы правильно, 7 случаев инфаркта миокарда приняты за нестабильную стенокардию и 13 случаев нестабильной стенокардии были приняты за инфаркт миокарда.

На рис. 7 показана соответствующая ROC-кривая на тестовой выборке, из которой следует достаточно хорошее качество ансамбля, состоящее из 6 нейронных сетей.

Обсуждение и выводы. Появляется всё больше публикаций на тему применения машинного обучения для стратификации риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с ОКС [23]. Большинство исследователей прибегает к многопараметровым исследованиям, требующим проведения нескольких диагностических

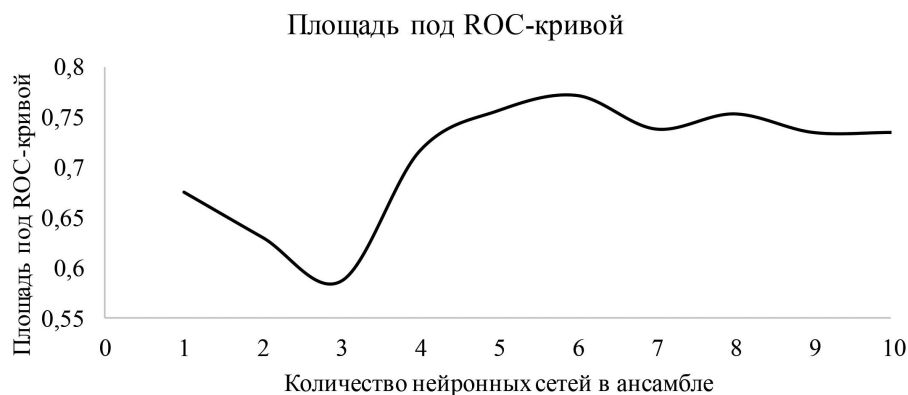


Рис. 5. Влияние количества нейронных сетей в ансамбле на точность предсказания.

		Результаты оценки алгоритма	
		Инфаркт миокарда	Нестабильная стенокардия
Окончательный диагноз	Инфаркт миокарда	20	7
	Нестабильная стенокардия	13	53

Рис. 6. Матрица ошибок ансамбля нейронных сетей на тестовой выборке.

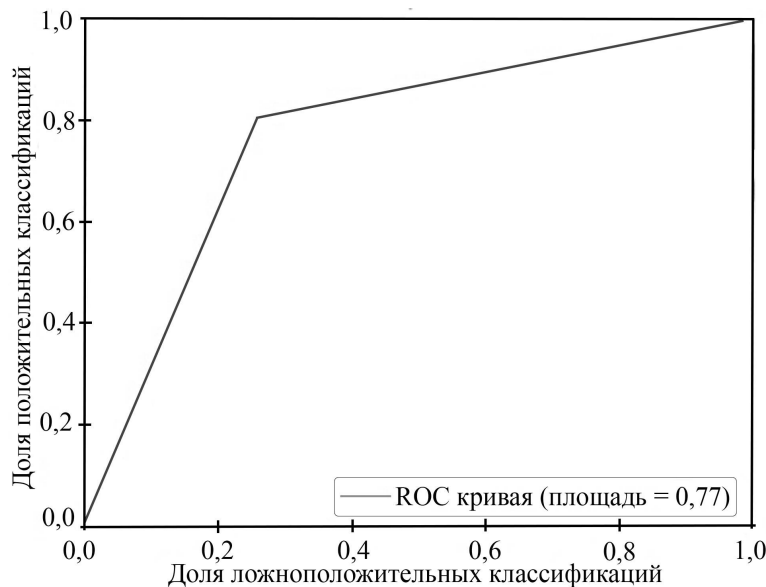


Рис. 7. Кривая положительных и ложноположительных классификаций (ROC) на тестовой выборке.

процедур для проведения оценки, в том числе определения концентрации сывороточных кардиомаккерсов, наиболее современные из которых доступны только в специализированных стационарах [24]. В задачи исследования входило максимально упростить и сократить по продолжительности процесс стратификации. Клинический анализ крови, на наш взгляд, представляется наиболее вероятным кандидатом. В сходном исследо-

вании A.Chaudhury и соавт.[5] смогли добиться результата ROC-анализа в 0,74 на тестовой выборке пациентов, что несколько ниже полученных нами результатов (AUC ROC=0,77), однако, необходимо отметить, что для подтверждения диагноза коллеги использовали стандартный метод определения сердечного тропонина Т в отличие от нашей высокочувствительной методики для сердечного тропонина I. Учитывая объем обучающей

выборки в 214 пациентов и результаты сходных исследований, достигнутое качество стратификации можно считать приемлемым и перспективным для дальнейшего накопления базы данных с целью дополнительного обучения разработанного алгоритма и повышения характеристик точности прогноза заболевания.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-16, 18-26 см. REFERENCES)

17. Шахла Н. Машинное обучение и TensorFlow. СПб: Питер; 2019.

REFERENCES

1. Ibáñez B., James S., Agewall S., Antunes M., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2017; 39 (2): 119-77.
2. Li P.W., Yu D.S. Recognition of atypical symptoms of acute myocardial infarction: development and validation of a risk scoring system. *J. Cardiovasc. Nurs.* 2017. 32 (2): 99-106.
3. Budzianowski J., Pieszko K., Burchardt, P., Rzeźniczak J., Hiczekiewicz J. The role of hematological indices in patients with acute coronary syndrome. *Dis. Markers.* 2017; 2017: 1-9.
4. Takubo T., Tatsumi N. Further evolution and leukocyte differential using an automated blood cell counter. *Rinsho Byori.* 1995; 43 (9): 925-30.
5. Chaudhury A., Noiret L., Higgins J. White blood cell population dynamics for risk stratification of acute coronary syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017; 114 (46): 12344-9.
6. Luo Y., Szolovits P., Dighe A.S., Baron J.M. Using Machine Learning to Predict Laboratory Test Results. *Am. J. Clin. Pathol.* 2016; 145 (6): 778-88.
7. Pieszko K., Hiczekiewicz J., Budzianowski P., Rzeźniczak J., Budzianowski J., Błaszczyński J. et al. Machine-learned models using hematological inflammation markers in the prediction of short-term acute coronary syndrome outcomes. *J. Transl. Med.* 2018; 16 (1): 334.
8. Jordan M.I., Mitchell T.M. Machine learning: Trends, perspectives, and prospects. *Science.* 2015; 349 (6245): 255-60.
9. van Ginneken B. Fifty years of computer analysis in chest imaging: rule-based, machine learning, deep learning. *Radiol. Phys. Technol.* 2017; 10 (1): 23-32.
10. de Bruijne M. Machine learning approaches in medical image analysis: From detection to diagnosis. *Med. Image. Anal.* 2016; 33: 94-7.
11. Kerr W.T., Lau E.P., Owens G.E., Treffer A. The future of medical diagnostics: large digitized databases. *Yale. J. Biol. Med.* 2012; 85 (3): 363-77.
12. Kukar M., Kononenko I., Grošelj C. Modern parameterization and explanation techniques in diagnostic decision support system: a case study in diagnostics of coronary artery disease. *Artif. Intell. Med.* 2011; 52 (2): 77-90.
13. Sajn L., Kukar M. Image processing and machine learning for fully automated probabilistic evaluation of medical images. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2011; 104 (3): e75-e86.
14. Esteva A., Kuprel B., Novoa R.A., Ko J., Swetter S.M., Blau H.M., Thrun S. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature.* 2017; 542 (7639): 115-8.
15. Langley P. Elements of machine learning. San Francisco, California: *Morgan Kaufmann*; 1996.
16. Rojas R. Neural networks: a systematic introduction. Berlin: *Springer Science & Business Media*; 2013.
17. Shakla N. Machine learning and TensorFlow. St. Petersburg: Piter; 2019. (in Russian)
18. Open source machine learning library «Scikit-learn». Available at: <https://scikit-learn.org/stable> (accessed 20 March 2020).
19. Brownlee J. Better deep learning: train faster, reduce overfitting, and make better predictions. *Machine Learning Mastery*; 2018.
20. McDowell I. Measuring health: a guide to rating scales and questionnaires. New York: *Oxford University Press*; 2006.
21. Rumelhart D.E., Hinton G.E., Williams R.J. Parallel distributed processing: Explorations in the microstructure of cognition. Vol. 1. In: Rumelhart D.E., McClelland J.L. and the PDP research group, eds. Learning Internal Representations by Error Propagation. Cambridge: *Foundations*; 1986.
22. Krizhevsky A., Sutskever I., Hinton G.E. ImageNet classification with deep convolutional neural networks. *Adv. Neural. Inform. Process. Syst.* 2012; 25 (2): 1097-05.
23. Gibson W.J., Nafee T., Travis R., Yee M., Kerneis M., Ohman M., Gibson C.M. Machine learning versus traditional risk stratification methods in acute coronary syndrome: a pooled randomized clinical trial analysis. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020; 49 (1): 1-9.
24. Pieszko K., Hiczekiewicz J., Budzianowski P., et al. Predicting long-term mortality after acute coronary syndrome using machine learning techniques and hematological markers. *Dis. Markers.* 2019; 2019: 9056402.

Поступила 23.03.20

Принята к печати 02.04.20