

УДК 519.22

О прогнозировании эффективности лечения больных хронической сердечной недостаточностью

М. С. Абрамович¹, Е. С. Атрощенко²

¹Научно-исследовательский институт прикладных проблем математики и информатики
Белорусского государственного университета, Минск, Республика Беларусь

²Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь

Резюме

Введение. Для прогнозирования эффективности лечения больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с использованием статистических методов классификации необходимо наличие корректно сформированной обучающей выборки и информативного набора показателей. Актуальной является задача исследования эффективности прогнозирования с использованием различных методов интеллектуального анализа данных.

Цель работы. Прогноз эффективности лечения больных ХСН сердечной недостаточностью с использованием статистических методов классификации на основе информативных показателей, измеренных на начало лечения.

Результаты. Рассмотрен подход оценки качества формирования обучающей выборки, основанный на сравнении экспертной и статистической классификаций.

Сформирован информативный набор инструментальных и клинических показателей, характеризующих состояние больных ХСН: данные шестиминутного теста, среднее артериальное давление в легочной артерии, фракция выброса левого желудочка по Симпсону, частота сердечных сокращений и интегральный показатель качества жизни.

Для случая, когда информативные признаки не подчиняются нормальному закону распределения, вместо классического дискриминантного анализа предложено использовать робастный дискриминантный анализ.

Исследовано применение методов классификации: дискриминантного анализа, робастного дискриминантного анализа, метода опорных векторов, деревьев решений и бустинга на деревьях решений для прогнозирования эффективности лечения больных ХСН.

Заключение. Методы классификации показали следующую точность прогноза эффективности лечения больных ХСН: дискриминантный анализ — 80%, робастный дискриминантный анализ — 82,1%, нелинейный метод опорных векторов — 81,1%, деревья решений — 89,5%, бустинг на деревьях решений — 95,4%.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; обучающая выборка; метод *k*-средних; информативные признаки; дискриминантный анализ; робастный дискриминантный анализ; деревья решений; метод опорных векторов; бустинг; эффективность лечения.

Клини. информат. и Телемед. 2015. Т.11. Вып.12. с.57–62

1. Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой огромную медико-социальную и экономическую проблему, что ставит актуальной задачей прогнозирование эффективности лечения больных ХСН на основе комбинированной фармакотерапии. Это в итоге может способствовать улучшению прогноза течения у них ХСН и снижению финансовых затрат, особенно — на регоспитализацию таких пациентов, «стоимость» которых составляет не менее 70% от всех затрат на лечение ХСН [1, 2].

Для прогнозирования результатов лечения болезни широко применяются методы распознавания образов с учителем [3, 4]. Точность прогнозирования зависит, в том числе, и от ошибок формирования экспертом обучающей выборки. Одним из подходов оценки качества сформированной обучающей выборки может быть сравнение экспертной классификации больных ХСН с классификацией, полученной статистическими методами.

Актуальной является также задача прогнозирования эффективности лечения больных ХСН по показателям (признакам) на начало лечения. Для решения этой задачи в работе использованы различные методы классификации (машинного обучения). Построение решающих правил классификации

с использованием этих методов осуществлялось на сформированном наборе информативных признаков.

2. Материалы и методы исследования

Обучающая выборка для построения статистических решающих правил состояла из 95 больных с хронической сердечной недостаточностью, проходивших лечение в РНПЦ «Кардиология». Больные обследовались до начала лечения, через 3 и 6 месяцев после начала лечения и у них измерялся 41 признак. Из 41 измеряемого признака были отобраны следующие 10 инструментальных и клинических признаков, которые могут реагировать на лечение, проводимое в течение исследуемого периода времени:

- 1) данные шестиминутного теста ходьбы (БМТ);
- 2) интегральный показатель качества жизни (КЖ);
- 3) конечно-систолический объем (КСО) левого желудочка (ЛЖ);
- 4) конечно-систолический объем ЛЖ (КДО);

- 5) конечно-систолический диаметр ЛЖ (КСД);
- 6) конечно-диастолический диаметр ЛЖ (КДД);
- 7) ударный объем (УО);
- 8) фракция выброса ЛЖ по Симпсону (ФВЛЖ);
- 9) среднее артериальное давление в легочной артерии (СДЛА);
- 10) частота сердечных сокращений (ЧСС).

Учитывая динамику анализируемых клинических и инструментальных признаков через 3 и 6 месяцев после начала лечения, эксперты-кардиологи сформировали обучающую выборку из 2-х групп пациентов – эффективно леченых (57 больных) и с недостаточным лечебным эффектом (38 больных).

Отбор информативных признаков, по которым можно строить наилучшее разделение больных на группы эффективно и не эффективно леченых, проводился с применением пошагового дискриминантного анализа [3]. В качестве решающих правил классификации использовались линейный дискриминантный анализ [3], метод опорных векторов [4], деревья решений [6] и алгоритм бустинг на деревьях решений [7]. В случае, когда признаки классификации не подчинялись нормальному закону распределения, наряду с классическим дискриминантным анализом применялся робастный дискриминантный анализ [5].

3. Результаты исследования

3.1. Оценка качества обучающей выборки

Согласованность результатов экспертной классификации больных с классификацией, полученной статистическим методом может служить подтверждением корректности формирования обучающей выборки.

В качестве статистического метода классификации на 2 группы – эффективно и не эффективно леченых применялся метод k -средних [5]. В качестве начальных центров классов использовались наблюдения, максимизирующие начальные расстояния между кластерами. Результаты классификации, по-

лученные экспертным методом и методом k -средних, являются бинарными (классификационными) переменными.

Для исследования взаимосвязи между классификационными переменными формировалась таблица сопряженности размерности 2×2 . Для выявления наличия взаимосвязи на основании этой таблицы были вычислены критерии χ^2 , χ^2 максимального правдоподобия и χ^2 Йетса [3]. В табл. 1 приведены значения статистик критериев, числа степеней свободы и вычисленные p -значения. Исходя из полученных результатов, можно утверждать, что между классификационными переменными имеет место существенная взаимосвязь на уровне значимости $\alpha = 0,00001$.

Для определения величины взаимосвязи между переменными, которые представляют результаты классификации, были вычислены следующие меры связи: коэффициент сопряженности, коэффициент тетракорической корреляции, коэффициент Φ [3]. Отметим также, что согласно [3] при полной взаимосвязи переменных максимальное значение коэффициента сопряженности для таблиц размерности 2×2 равно 0,7071, а максимальные значения коэффициента тетракорической корреляции и коэффициента Φ равны 1. В табл. 2 приведены вычисленные значения этих статистических мер связи.

Результаты, приведенные в табл. 2, показывают, что между классификационными переменными существует сильная взаимосвязь.

Таким образом, экспертная классификация больных ХСН на эффективно и не эффективно леченых и классификация, полученная методом k -средних, имеют высокую степень согласованности.

3.2. Формирование набора информативных признаков

С применением линейного дискриминантного анализа были вычислены показатели диагностической эффективности каждого из вышеперечисленных клинических и инструментальных признаков, которые приведены в табл. 3.

Как видно из представленных в табл. 3 результатов, диагностическая чувствительность каждого из признаков достаточно

Табл. 1. Определение наличия взаимосвязи между классификационными переменными с использованием статистических критериев.

Критерий	Статистика критерия	Число степеней свободы	p -значение
χ^2	71,59290	1	0,00000
χ^2 максимального правдоподобия	83,17155	1	0,00000
χ^2 Йетса	67,98680	1	0,00000

Табл. 2. Оценка взаимосвязи между классификационными переменными.

Мера связи	Значение
Коэффициент сопряженности	0,675
Тетракорический коэффициент корреляции	0,981
Коэффициент Φ	0,938

Табл. 3. Показатели эффективности прогнозирования для каждого признака.

Признак	ДЧ	ДС	ДЭ
КДД	85,96%	31,58%	64,21%
КСД	85,98%	34,21%	63,16%
КДО	87,50%	28,95%	63,83%
КСО	85,71%	31,58%	63,83%
УО	98,18%	0%	58,06%
ФВЛЖ	92,0%	15,62%	62,20%
СДЛА	75,44%	57,89%	68,42%
БМТ	82,46%	71,05%	77,89%
ЧСС	91,23%	18,42%	62,11%
КЖ	77,78%	54,05%	68,13%

высока, но специфичность очень низкая, что не позволяет использовать любой из этих 10 признаков в отдельности в качестве показателя эффективности лечения. Поэтому возникает проблема формирования набора информативных признаков, по которым можно построить наилучшее разделение всей совокупности больных на группы с положительной и отрицательной динамикой лечения.

Как известно [5], число признаков, по которым строится линейная дискриминантная функция, должно выбираться исходя из того, что отношение объема обучающей выборки N к числу параметров линейной дискриминантной функции L должно удовлетворять соотношению $\frac{N}{L} \geq 3$. В противном случае при классификации новых наблюдений вероятность ошибочной классификации существенно возрастает. Отметим, что число параметров линейной дискриминантной функции определяется как

$$L = 0,5 * p(p + 1) + mp,$$

где m – число классов обучающей выборки, p – число признаков дискриминантной функции.

Так как объем обучающей выборки $N = 95$, то число признаков p , включаемых в линейную дискриминантную функцию должно быть не более 5. Поэтому с использованием алгоритма пошагового дискриминантного анализа из [3] были отобраны следующие 5 информативных признаков: ФВЛЖ, СДЛА, БМТ, ЧСС и КЖ. Этот алгоритм для случая двух групп позволяет отобрать информативные признаки, которые имеют существенное различие средних значений по группам эффективно и неэффективно леченых больных и при этом слабо коррелированы между собой. Отметим, что наибольшая корреляция между информативными признаками $-0,33$.

3.3. Робастный дискриминантный анализ

Проверка отобранных информативных признаков на нормальность с использованием критерия Шапиро–Уилкса [3] показала, что только признак СДЛА имеет нормальное распределение на уровне значимости $\alpha = 0,05$. Остальные информативные признаки имеют более «тяжелые хвосты», чем нормальное распределение или аномальные наблюдения. Как

известно [5], в этом случае оценки коэффициентов дискриминантных функций в модели линейного дискриминантного анализа являются смещенными, что в свою очередь приводит к уменьшению точности прогноза. Поэтому в такой ситуации для вычисления векторов средних и ковариационных матриц признаков, на основании которых вычисляются параметры дискриминантных функций, необходимо применять робастные оценки среднего и дисперсии. В качестве робастных оценок среднего и дисперсии использовались оценки Хампеля, которые минимизируют влияние аномальных наблюдений [3].

3.4. Эффективность прогнозирования с использованием статистических решающих правил

Сформированный набор информативных признаков использовался для построения решающих правил прогнозирования эффективности лечения больных ХСН. Отметим, что решающие правила строились по значениям признаков на начало лечения.

При применении деревьев решений в качестве типа ветвления использовался полный перебор вариантов для одномерных ветвлений по методу C&RT [6]. В этом методе поиск наилучшего варианта ветвления производится последовательным перебором всех возможных комбинаций предикторных переменных. Для выбора наилучшего из всех возможных вариантов ветвления применялся критерий Джини [6]. С использованием метода деревьев решений была проведена ранжировка отобранных признаков по степени их значимости для классификации, которая приведена в табл. 4 (0 означает низкую значимость признака, 100 – высокую).

Как следует из табл. 4, наиболее значимым признаком для классификации с использованием деревьев решений является признак БМТ.

Для повышения точности прогнозирования применялась также процедура классификации с использованием ансамбля базовых классификаторов. Прогноз ансамбля классификаторов производится комбинированием результатов каждого отдельного классификатора. В качестве базовых классификаторов

Табл. 4. Значимость информативных признаков.

Признак	Ранг
ФВЛЖ	13
СДЛА	53
БМТ	100
ЧСС	32
КЖ	38

Табл. 5. Показатели эффективности прогнозирования с использованием методов классификации.

Метод классификации	ДЧ	ДС	ДЭ
Линейный дискриминантный анализ	82,5%	76,3%	80,0%
Робастный дискриминантный анализ	84,2%	78,9%	82,1%
Нелинейный метод опорных векторов	82,5%	78,9%	81,1%
Деревья классификации	86,0%	94,7%	89,5%
Бустинг на деревьях решений	96,43%	94,59%	95,38%

рассматривались деревья решений, а в качестве процедуры классификации – бустинг [6,7]. При реализации процедуры бустинга на деревьях решений для построения ансамбля классификаторов использовался алгоритм AdaBoost [7].

Метод опорных векторов рассматривался для случаев линейной и нелинейной разделимости классов. В нелинейном методе опорных векторов использовались радиальное, сигмоидное и полиномиальное (с различными степенями полинома) ядра [4]. Наибольшее значение диагностической эффективности было получено при применении нелинейного метода опорных векторов с радиальным ядром.

Так как анализируемая выборка больных ХСН имеет ограниченный объем, то не представляется возможным разбить ее на обучающую и экзаменационную. Поэтому показатели эффективности прогнозирования для каждого статистического метода классификации, которые приведены в табл. 5, вычислялись путем переклассификации обучающей выборки.

Как следует из табл. 5, максимальные значения показателей эффективности прогнозирования лечения больных ХСН получены с использованием бустинга на деревьях решений.

Выводы

1. Результаты формирования обучающей выборки экспертным и статистическим методами показали высокую степень их согласованности, что позволяет использовать обучающую выборку для построения решающих правил классификации.

2. Для построения решающих правил сформирован информативный набор признаков, включающий: данные шестиминутного теста, среднее артериальное давление в легочной артерии, фракцию выбросов ЛЖ по Симпсону, частоту сердечных сокращений и интегральный показатель качества жизни.

3. При прогнозировании результатов лечения больных ХСН статистические методы классификации показали следующую диагностическую эффективность: дискриминантный анализ – 80%, робастный дискриминантный анализ 82,1%, нелинейный метод опорных векторов – 81,1%, деревья решений – 89,5%, бустинг на деревьях решений – 95,38%.

Исследования проводились с соблюдением национальных норм биоэтики и положений Хельсинкской декларации (в редакции 2013 г.) с письменного согласия обследуемых, после подробного информирования о целях, продолжительности и процедуре исследования. Авторы статьи – Е. С. Атрощенко, М. С. Абрамович – подтверждают, что у них нет конфликта интересов.

Литература

1. Атрощенко Е. С. Хроническая сердечная недостаточность. Минск, Белпринт, 2011, 149 с.
2. Атрощенко Е. С., Абрамович М. С. Прогнозирование эффективности комплексной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология в Беларуси*, 2013, № 6, вып. 31, сс. 23–30.
3. Afifi A. A., Azen S. P. Statistical analysis: A Computer Oriented Approach, 2nded. New York, Academic Press, 1979, 442 p.
4. Duda R. O. Pattern classification, 2nded. New York, Wiley-Interscience Publ., 2000, 456 p.
5. Kharin Yu. S. Robustness in Statistical Pattern Recognition. Dordrecht, Kluwer Academic Publ., 1996, 302 p.
6. Harrington P. Machine Learning in Action. New York, Manning Publ., 2012, 382 p.
7. Hastie T., Tibshirani R., Friedman J. H. The Elements of Statistical Learning, 2nded. New York, Springer Publ., 2009, 764 p.

Про прогнозування ефективності лікування хворих хронічною серцевою недостатністю

М. С. Абрамовіч¹, Є. С. Атрощенко²

¹Науково-дослідний інститут прикладних проблем математики та інформатики
Білоруського державного університету, Мінськ, Республіка Білорусь

²Республіканській науково-практичний центр «Кардіологія», Мінськ, Республіка Білорусь

Резюме

Вступ. Для прогнозування ефективності лікування хворих хронічною серцевою недостатністю (ХСН) з використанням статистичних методів класифікації необхідна наявність коректно сформованої навчальної вибірки та інформативного набору показників. Актуальною є задача дослідження ефективності прогнозування з використанням різних методів інтелектуального аналізу даних.

Мета роботи. Прогноз ефективності лікування хворих ХСН серцевою недостатністю з використанням статистичних методів класифікації на основі інформативних показників, вимірених на початок лікування.

Результати. Розглянуто підхід оцінки якості формування навчальної вибірки, заснований на порівнянні експертної та статистичної класифікацій.

Сформований інформативний набір інструментальних та клінічних показників, що характеризують стан хворих ХСН: дані шестихвилинного тесту, середній артеріальний тиск в легеневій артерії, фракція викиду лівого шлуночка за Сімпсоном, частота серцевих скорочень і інтегральний показник якості життя.

Для випадку, коли інформативні ознаки не підкоряються нормальному закону розподілу, замість класичного дискримінантного аналізу запропоновано використовувати робастний дискримінантний аналіз.

Досліджено застосування методів класифікації: дискримінантного аналізу, робастного дискримінантного аналізу, методу опорних векторів, дерев рішень і бустінга на деревах рішень для прогнозування ефективності лікування хворих ХСН.

Висновок. Методи класифікації показали наступну точність прогнозу ефективності лікування хворих ХСН: дискримінантний аналіз — 80%, робастний дискримінантний аналіз — 82,1%, нелінійний метод опорних векторів — 81,1%, дерева рішень — 89,5%, бустінг на деревах рішень — 95,4%.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність; навчальна вибірка; метод k -середніх; інформативні ознаки; дискримінантний аналіз; робастний дискримінантний аналіз; дерева рішень; метод опорних векторів; бустінг; ефективність лікування.

On prediction of chronic heart failure therapy effectiveness

M. S. Abramovich¹, E. S. Atroschenko²

¹Research Institute for Applied Problems of Mathematics and Informatics of the Belarusian State University, Minsk, Belarus

²Republican Scientific and Practical center of Cardiology, Minsk, Belarus

e-mail: abramovichMS@bsu.by

Abstract

Introduction. A correctly formed training sample and a set of informative features are required to predict effectiveness of chronic heart failure (CHF) therapy using statistical methods of classification. An actual problem is to study prediction effectiveness using different methods of intellectual data analysis.

The study objective. The goal of the research is to develop forecasts (predictors) for effectiveness of CHF therapy using statistical methods of classification on the basis of informative features measured before the therapy.

Study results. An approach based on comparison of the expert and statistical classifications is considered to estimate the quality of the training sample formation.

An informative set of instrumental and clinical features is constructed to characterize the state of patients with CHF: the 6 minute walking test, the middle arterial pressure in pulmonary artery, the ejection fraction of left ventricle, the number of heart beats per minute, integral parameter of the life quality.

In case of non-normal distribution of informative features the use of robust discriminant analysis is proposed instead of classical discriminant analysis.

Various classification methods to predict the effectiveness of CHF therapy are studied, such as discriminant analysis, robust discriminant analysis, support vector machine, decision trees and boosting decision trees.

Conclusion. The obtained prediction accuracy of the CHF therapy effectiveness is 80% for discriminant analysis, 82,1% for robust discriminant analysis, 81,1% for nonlinear SVM, 89,5% for decision trees and 95,4% for boosting decision trees.

Key words: Chronic heart failure; Training sample; k-means clustering; Informative features; Discriminant analysis; Robust discriminant analysis; Decision trees; Support vector machine; Boosting; Therapy effectiveness.

©2015 Institute Medical Informatics and Telemedicine Ltd, ©2015 Ukrainian Association of Computer Medicine. Published by Institute of Medical Informatics and Telemedicine Ltd. All rights reserved.

ISSN 1812-7231 *Klin.inform.teled.* Volume 11, Issue 12, 2015, Pages 57–62

<http://uacm.kharkov.ua/eng/index.shtml?e-klininfo-ujournal.htm>

References (7)

References

1. Atroschenko E. S. *Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost'* [Chronic heart failure]. Minsk, Belprint Publ., 2011, 149 p. (In Russ.).
2. Atroschenko E. S., Abramovich M. S. *Prognozirovaniye effektivnosti kompleksnoy terapii bol'nykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu* [Predicting the effectiveness of complex therapy of patients with chronic heart failure]. *Kardiologiya v Belarusi* [Cardiology in Belarus], 2013, no. 6 vol. 31, pp. 23–30. (In Russ.).
3. Afifi A. A., Azen S. P. *Statistical analysis: A Computer Oriented Approach*, 2nded. New York, *Academic Press*, 1979, 442 p.
4. Duda R. O. *Pattern classification*, 2nded. New York, *Wiley-Interscience Publ.*, 2000, 456 p.
5. Kharin Yu. S. *Robustness in Statistical Pattern Recognition*. Dordrecht, *Kluwer Academic Publ.*, 1996, 302 p.
6. Harrington P. *Machine Learning in Action*. New York, *Manning Publ.*, 2012, 382 p.
7. Hastie T., Tibshirani R., Friedman J. H. *The Elements of Statistical Learning*, 2nded. New York, *Springer Publ.*, 2009, 764 p.

Переписка

к.физ.-мат.н., доцент **М. С. Абрамович**

Научно-исследовательский институт прикладных проблем математики и информатики Белорусского государственного университета пр. Независимости, 4, главный корпус, к. 701 Минск, 220030, Республика Беларусь тел.: +375 (17) 209 5104 эл. почта: abramovichMS@bsu.by