

**ТУЦЕНКО К.О.,**

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск, Россия, e-mail: kseniamkib@gmail.com

**НАРКЕВИЧ А.Н.,**

д.м.н., ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск, Россия, e-mail: narkevichart@gmail.com

**РОССИЕВ Д.А.,**

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск, Россия, e-mail: rossiev@mail.ru

**ИПАТЮК О.В.,**

УН «Пальмира», г. Красноярск, Россия, e-mail: s.v.b.07@mail.ru

**АВДЕЕВ С.М.,**

ИП Авдеев Сергей Максимович, г. Красноярск, Россия, e-mail: avdeev63@mail.ru

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

DOI: 10.25881/18110193\_2022\_1\_4

**Аннотация.**

*Гипертоническая болезнь является многофакторным заболеванием, при котором наблюдается повышение артериального давления. Избыточное давление может приводить к ишемической болезни сердца, инсульту, заболеваниям почек и другим патологиям. Частота осложнений гипертонической болезни во многом зависит от точности прогноза их развития. Врач, имея информацию о вероятности развития того или иного осложнения, может назначить пациенту соответствующую профилактику и снизить риск возникновения сердечно-сосудистого события. Для прогнозирования используются различные математические модели и компьютерные программы. Стандартные подходы к прогнозированию риска сердечно-сосудистых заболеваний имеют невысокую точность. В настоящее время всё чаще для подобных целей используются методы машинного обучения, которые имеют высокую прогностическую ценность для оценки риска развития осложнений гипертонической болезни. Данный обзор посвящён описанию многообразия методов, используемых для указанной цели.*

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, факторы риска, прогнозирование осложнений, машинное обучение, оценка риска.

**Для цитирования:** Туценко К.О., Наркевич А.Н., Россиев Д.А., Ипатюк О.В., Авдеев С.М. Применение методов математического моделирования для прогнозирования осложнений гипертонической болезни. Врач и информационные технологии. 2022; 1: 4-11. doi: 10.25881/18110193\_2022\_1\_4

**TUTSENKO K.O.,**

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky», Krasnoyarsk, Russia, e-mail: kseniamkib@gmail.com

**NARKEVICH A.N.,**

Dr. Sci. (Medicine), Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky», Krasnoyarsk, Russia, e-mail: narkevichart@gmail.com

**ROSSIEV D.A.,**

Dr. Sci. (Medicine), Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky», Krasnoyarsk, Russia, e-mail: rossiev@mail.ru

**IPATYUK O.V.,**

UN «Palmira», Krasnoyarsk, Russia, e-mail: s.v.b.07@mail.ru

**AVDEEV S.M.,**

Individual entrepreneur Avdeev Sergey Maksimovich, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: avdeev63@ma

## APPLICATION OF MATHEMATICAL MODELING FOR PREDICTION OF COMPLICATIONS OF HYPERTENSION

DOI: 10.25881/18110193\_2022\_1\_4

**Abstract.**

*Hypertension is a complex cardiovascular condition, defined as an abnormally high blood pressure. Such long-term and consistent increase in blood pressure could result in coronary heart disease, stroke, kidney damage and other serious debilitating conditions. Complication rate from hypertension depends on how well you can predict and prevent those complications, considering individual patient's risks. Several mathematical models and computer algorithms that are currently used for these purposes have relatively low accuracy and prognostic value. Machine learning methods could be a next step in improving outcomes of patients with hypertension in terms of calculating their individual risk of complications and choosing rational therapeutic strategy based on that data. We performed a literature review to cover the topic of machine learning methods in the management of patients with hypertension.*

**Keywords:** *hypertension, risk factors, prediction of complications, machine learning, risk rating.*

**For citation:** *Tutsenko K.O., Narkevich A.N., Rossiev D.A., Ipatyuk O.V., Avdeev S.M. Application of mathematical modeling for prediction of complications of hypertension. Medical doctor and information technology. 2022; 1: 4-11. doi: 10.25881/18110193\_2022\_1\_4*

## ВВЕДЕНИЕ

Гипертоническая болезнь (ГБ) является одним из самых распространённых заболеваний сердечно-сосудистой системы. По оценкам Всемирной организации здравоохранения на 2015 год 1,13 миллиарда человек в мире страдают повышенным артериальным давлением (АД), гипертония остаётся одной из ведущих причин смертности в мире [1]. Помимо этого, ГБ является многофакторным заболеванием, которое ухудшает качество жизни и увеличивает вероятность развития большого количества серьёзных осложнений. Повышенное АД пагубно влияет на стенки коронарных артерий, что может ускорять развитие ишемической болезни сердца (ИБС), также ГБ увеличивает риск инсульта. Повышенное АД может стать причиной проблем с потенцией, тромбоза и спазмирования сосудов сетчатки, хронической почечной недостаточности и других патологий.

Основными факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) являются высокое АД, курение, высокий уровень холестерина в крови, гиподинамия, ожирение, злоупотребление алкоголем и диабет 2 типа [2]. Для обоснования лечебного вмешательства в клинической практике необходимо оценивать не уровень воздействия какого-либо определённого ФР, а совокупность показателей, которые влияют на развитие осложнений. Человеческий мозг не способен анализировать сразу большое количество данных, для целей прогнозирования развития осложнений на основании ФР необходимо использовать методы статистического анализа [3].

**Целью исследования** стал анализ данных литературы об опыте разработки математических моделей и компьютерных программ для прогнозирования осложнений ГБ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выполнения данного обзора выполнялся поиск и анализ публикаций по разработке математических моделей и компьютерных программ для прогнозирования осложнений ГБ.

Критериями включения явились:

- 1) использование для выявления ФР;
- 2) применение многомерных методов прогнозирования;
- 3) наличие данных о точности прогнозирования.

Поиск научных статей проведен в библиографических базах данных PubMed, Embase, а также в поисковой базе данных научных публикаций eLIBRARY. В базах данных было найдено 746 статей, после прочтения заголовков и ключевых слов было исключено 328 статей, после прочтения полного текста исключено 290 статьи, после повторного критического прочтения текста исключена 101 статья. В данный литературный обзор было включено 27 источников.

Ключевые слова для поиска: «прогнозирование осложнений», «гипертоническая болезнь», «факторы риска», «артериальное давление», «ишемическая болезнь сердца», «машинное обучение», «hypertension», «Coronary Heart Disease», «prediction», «stroke», «machine learning», «cardiovascular risk» присутствующие в названии или аннотации, а также их синонимы («гипертония», «предикторы», «cardiovascular disease», «predicting disease risk»).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для прогнозирования развития осложнений ГБ часто используются линейные статистические методы. В работе В.Н. Ардашева с соавт., (2004) описывается 7-летнее проспективное исследование, в которое было включено 2 исследуемые группы, первая включала пациентов с ГБ, вторая пациентов с ГБ, осложнившейся инфарктом миокарда (ИМ) [4]. Решающее правило строилось по симптомам, обнаруженным при осмотре пациента. Для каждого учитываемого признака был рассчитан весовой коэффициент. Прогностическая модель, описанная в статье, позволяет оценить степень риска и прогнозировать развитие ИМ с точностью до 88,5%.

В настоящее время снижение летальности от ИМ среди мужчин происходит в меньшей степени, чем у женщин. В работе И.Н. Суспицыной с соавт., (2016) описывается процесс разработки калькулятора для прогнозирования риска ИМ у мужчин с учётом возраста. Для выявления значимых факторов риска развития ИМ использовался логистический регрессионный анализ [5]. Для мужчин среднего возраста значимыми ФР стали дислипидемия, курение, избыточный вес и абдоминальный тип ожирения; для мужчин пожилого возраста: ГБ, гиподинамия, наличие в семейном анамнезе ИБС, нарушения углеводного обмена с развитием инсулинорезистентности

и абдоминальный тип ожирения. Достоинством этой работы является простота в использовании инструмента для прогнозирования ИМ: в ячейку Excel вводятся данные о пациенте, далее выводится вероятность развития ИМ в процентах. В одной из работ [6] приведены результаты расчета информативности ФР ИМ, на основании рассчитанных показателей была построена регрессионная модель. Авторы выявили наиболее информативные ФР: наличие стенокардии напряжения, злоупотребление алкоголем, гиперхолестеринемия и ГБ. Математическая модель адекватна по критерию Фишера  $p < 0,001$ .

В работе Р.А. Яскевича (2016) [7] используется методика структуризации и анализа разнотипных статистических данных в условиях непараметрической неопределенности. Результаты прогноза представляются в виде номограмм, по которым можно определить степень риска. Данная методика позволяет с вероятностью до 70% прогнозировать тяжесть клинического течения гипертонии.

Одним из способов прогнозирования возникновения осложнений ГБ является выполнение оценки с использованием традиционных ФР (АД, индекс массы тела, гиподинамия и пр.). Прогностическая ценность АД в основном базируется на измерениях среднего систолического АД (САД). При этом в некоторых исследованиях говорится о прогностической ценности вариабельности АД, которая позволяет прогнозировать инсульт, ИМ и другие сердечно-сосудистые события [8; 9]. Вариабельность АД отражает эластичность сосудистой стенки, активность симпатической нервной системы, эффект антигипертензивного лечения и другие характеристики. Одно из исследований [10] было направлено на оценку прогностической ценности краткосрочной и долгосрочной вариабельности АД для рецидива инсульта. Было выявлено, что долгосрочные вариации САД имеют большую прогностическую ценность, чем краткосрочные вариации САД для повторного инсульта после острого ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки. По данным другого исследования [11] краткосрочная вариабельность АД также имеет сильную связь с сердечно-сосудистыми событиями. По некоторым данным [12] связи между вариабельностью САД и риском возникновения сердечно-сосудистого события

сильнее у более молодых пациентов и у пациентов с более низким средним САД. При этом для пациентов с ГБ и ИБС связь неблагоприятного сердечно-сосудистого события и вариабельности АД остаётся не до конца изученной. В исследовании Arashi H. et al. (2015) [13] показано, что вариабельность АД не связана с последующими сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с ГБ и ИБС, что подтверждается и другим исследованием [14].

В статье Ayala Solares J.R. et al. (2019) [15] описывается использование множественных измерений САД, сделанных во время визитов пациентов в клинику на протяжении многих лет, в качестве индикатора длительного воздействия повышенного АД. Долгосрочная вариабельность АД показывает более сильную связь с ССЗ, чем одно измерение, однако включение информации о долгосрочном САД в многопараметрическую модель лишь минимально улучшает характеристики модели для прогнозирования будущего риска ССЗ. В исследовании Adamsson Eryd S. et al. (2016) [16] сравнивался риск, связанный с САД, которое соответствует текущим рекомендациям (то есть ниже 140 мм рт. ст.), с риском, связанным с более низкими уровнями у пациентов с диабетом 2 типа без предшествующих ССЗ. В результате исследования было выявлено, что более низкое САД, чем рекомендуется в настоящее время, связано со значительно более низким риском осложнений ГБ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

В работе А.М. Мартыненко с соавт., (2017) [17] оценивалось влияние нарушений первичного гемостаза на риск развития осложнений и продолжительность жизни у больных с ГБ. Ценность этой работы в том, что немногие исследователи обращают внимание на взаимосвязь системы гемостаза и риска неблагоприятного течения ГБ. В результате исследования было выявлено, что тромбофилические изменения гемостаза приводят к фатальным осложнениям ГБ.

При ГБ наблюдается поражение сосудистой стенки, что является условием для развития атеросклеротического процесса. Атеросклероз приводит к уплотнению и утолщению стенок артерий, как следствие просвет сосуда уменьшается. При поражении коронарных артерий развивается ИБС. Исследование S. Huang с соавт., (2020) [18] сочетает биологические, поведенческие и

психологические факторы для оценки риска ИБС. С помощью логистического регрессионного анализа были выявлены восемь ФР, связанных с ИБС, три немодифицируемых (пол, возраст и семейный анамнез ИБС) и пять модифицируемых (гипертония, гиперлипидемия, диабет, недавнее серьезное травматическое событие и тревога). С использованием указанных переменных была построена прогностическая номограмма.

Стандартные подходы к прогнозированию осложнений ГБ имеют невысокую точность, а значит не позволяют выявить многих людей, которым необходимо профилактическое лечение, в то время как другие получают ненужное лечение, которое может нанести больше вреда, чем пользы. Машинное обучение (МО) дает возможность повысить точность за счет использования сложных взаимодействий между ФР. В одной из работ [19] показано, что применение ансамбля деревьев решений (random forest, «случайный лес») способно эффективно прогнозировать конкретные исходы, включая смерть, инсульт, ИМ, сердечную недостаточность и фибрилляцию предсердий. Для случайного леса индекс конкордации составил C-index = 0,86, оценка Бриера BS = 0,083. Stephen Weng et al. (2017) [20] в своей работе сравнивали алгоритмы МО («случайные леса», логистическую регрессию, деревья решений, построенные методом повышения градиента, нейронные сети) с установленным алгоритмом (рекомендации Американского колледжа кардиологии) для прогнозирования первого сердечно-сосудистого события за 10 лет. По сравнению с установленным алгоритмом прогнозирования риска (AUC = 0,728) алгоритмы МО улучшили прогнозирование (случайный лес AUC = 0,745, логистическая регрессия AUC = 0,760, повышение градиента AUC = 0,761), наилучшие результаты показала нейронная сеть (AUC = 0,764). В работе Dimopoulos A.C. et al. [21] методы МО (kNN — k ближайших соседей, «случайные леса», деревья решений) дают сопоставимые уровни прогностической ценности, при этом «случайный лес» показал наилучшие результаты (точность 0,99), в то время как kNN — худшие результаты (точность 0,96).

T. K. J. Groenhof et al. (2019) [22] разработали компьютеризированную систему поддержки

принятия решений (СППР), основанную на методе дерева решений. Электронная система предназначена для помощи в принятии клинических решений путём расчета рисков и предоставления рекомендаций по лечению. СППР получает информацию в реальном времени из электронной медицинской карты пациента, информация о лекарственных средствах извлекается из системы электронных рецептов.

Прогнозирование рисков на основании данных электронных медицинских карт является перспективным направлением, при этом точность подобного прогноза не всегда высока, это может быть связано с недостаточностью данных, наличием выбросов или неподходящим методом анализа данных. Одно из исследований [23] посвящено созданию модели прогнозирования ИБС с помощью больших данных и методов МО. Сравнительный анализ показал, что нелинейные модели такие, как kNN (AUC = 0,908) и «случайный лес» (AUC = 0,938) превосходят линейные модели (логистическая регрессия AUC = 0,865), а методы МО значительно превосходят традиционные шкалы риска. Наивысшая точность для 3-летнего начала ИБС в данном исследовании была получена с помощью ансамблевого метода XGBoost — алгоритм градиентного бустинга (AUC = 0,943).

Несмотря на высокие показатели точности прогнозирования с помощью нейронных сетей, глубокие нейронные сети могут приводить к меньшим значениям прогностической ценности по сравнению с традиционными методами, использующими установленные ФР ИМ, из-за переобучения и низкой частоты интересующих прогнозируемых событий [24].

Низкая эффективность методов МО может быть связана с несбалансированным набором данных. Одно из исследований [25] было направлено на разработку моделей МО для прогнозирования инсульта с несбалансированными данными у пожилого населения Китая. Только с помощью методов балансировки данных удалось эффективно избежать сильно несбалансированных классов, что имело решающее значение для точного прогнозирования (для метода балансировки SMOTE: регуляризованная логистическая регрессия AUC = 0,72, метод опорных векторов AUC = 0,71, случайный лес AUC = 0,71). Данная

работа показывает, что методы МО в сочетании с методами балансировки данных являются эффективными инструментами для прогнозирования инсульта.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Важным аспектом предупреждения возникновения осложнений ГБ является их прогнозирование. Не существует единого метода, используемого для этой цели. Исследователи применяют различные классические статистические методы и методы машинного обучения для получения высокоточных моделей прогнозирования.

Линейные статистические методы, используемые во многих исследованиях [4–6, 8–18], относительно просты в реализации и интерпретации результатов, при этом их прогностическая точность не всегда высока. При использовании линейных методов принимается допущение, что исследуемая зависимость линейна. На самом деле, подавляющее большинство зависимостей в биологии и медицине таковыми не являются, при этом любая из них может быть описана линейным приближением с некоторой погрешностью. Для качественного приближения необходимо, чтобы нелинейные взаимодействия были слабо выражены или же максимально нивелированы с помощью преобразования данных, что не всегда возможно [26].

В настоящее время всё чаще для прогнозирования осложнений ГБ используется МО [19–25]. Для методов МО характерно не прямое решение задачи, а обучение с помощью решения множества сходных задач. При использовании МО человек не знает, какую целевую функцию использует алгоритм, задача исследователя — увеличить точность модели.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения. С. 17–24. [World Health Organization: 17–24. (In Russ).] <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hypertension/>
2. Искаков Е.Б. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний // Медицина и экология. — 2017. — №3(84). [Iskakov YeB. Prevalence of risk factors of cardiovascular diseases. *Medicine and ecology*. 2017; 3 Leonov V.P., Shneider V.E. An example of using logistic regression to calculate the prediction of the initial operational investigation (84). (In Russ).]
3. Леонов В.П., Шнейдер В.Э. Пример использования логистической регрессии для расчета прогноза исхода оперативного лечения. [Leonov VP, Shneider VE. An example of using logistic regression to calculate the prediction of the initial operational investigation. (In Russ).] [http://www.biometrica.tomsk.ru/biometrica.tomsk.ru/logit\\_7.htm](http://www.biometrica.tomsk.ru/biometrica.tomsk.ru/logit_7.htm).

На точность математических моделей влияет множество факторов, таких как наличие выбросов и скрытых взаимосвязей признаков, особенности структуры данных и многое другое. Методы МО далеко не всегда имеют точность больше, чем стандартные статистические методы. Для получения высокоточных прогнозов требуется достаточный объем тестовой и обучающей выборки, балансировка данных, а также для каждого конкретного исследования необходимо подбирать наиболее подходящий алгоритм, проверяя его на тестовой выборке [27].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на текущем этапе развития математических алгоритмов и технологий МО они играют значительную роль в разработке средств прогнозирования и контроля за развитием сердечно-сосудистых событий. Причем, для решения данных задач применяются как классические статистические линейные модели, описывающие линейные взаимодействия между ФР, иными данными пациента и развитием данных событий, так и сложные математические структуры, позволяющие оценить и использовать нелинейные взаимодействия между данными. Однако применение последних создает определенные проблемы для исследователей, заключающиеся в необходимости набора большого объема данных и его несбалансированностью.

Большой интерес исследователей к разработке математических моделей, позволяющих приблизить разработку к пользователям, свидетельствует о существенном потенциале данного направления как в исследовательском плане, так и в плане внедрения таких инструментов в практическое здравоохранение.

4. Ардашев В.Н., Фурсов А.Н., Конев А.В. и др. Прогнозирование развития инфаркта миокарда у больных гипертонической болезнью // Российский кардиологический журнал. — 2004. — №2. — С.11-15. [Ardashev VN, Fursov AN, Konev AV, et al. Prognosing of myocardial infarction outcome in arterial hypertension patients. Russian Journal of Cardiology. 2004; 2: 11-15. (In Russ).]
5. Суспицына И.Н., Сукманова И.А. Факторы риска и прогнозирование развития инфаркта миокарда у мужчин различных возрастных групп // Российский кардиологический журнал. — 2016. — №8(136). С. 58–63. [Suspitsina IN, Sukmanova IA. Risk factors and prediction of myocardial infarction in males of different age. Russian Journal of Cardiology. 2016; 8(136): 58–63. (In Russ).]
6. Голощапов-Аксёнов Р.С. Информативность факторов риска в прогнозировании инфаркта миокарда // Здравоохранение Российской Федерации. — 2019. — Т.63. — №2. — С. 60–65. [Goloshchapov-Aksenov RS. Informativity of risk factors in forecasting myocardial infarction. Health care of the Russian Federation. 2019; 63(2): 60–65. (In Russ).]
7. Яскевич Р.А. Применение методов математического моделирования в прогнозе тяжести клинического течения артериальной гипертонии у мужчин // Современные проблемы науки и образования. — 2016. — №6. — С.62. [Yaskevich RA. Application of methods of mathematical modeling in the prediction of severity of clinical course of arterial hypertension in men. Modern Problems of Science and Education. 2016; 6: 62. (In Russ).]
8. Kawai T, Ohishi M, Ito N, et al. Alteration of vascular function is an important factor in the correlation between visit-to-visit blood pressure variability and cardiovascular disease. Journal of Hypertension. 2013; 31: 1387-1395.
9. Chi X, Wang X, Guo Z, et al. Relationships between blood pressure variability and silent cerebral infarction in patients with primary hypertension. Artery Research. 2018; 24: 40-46.
10. Tao Y, Xu J, Song B, Xie X, et al. Short-term blood pressure variability and long-term blood pressure variability: which one is a reliable predictor for recurrent stroke. Journal of Human Hypertension. 2017; 31(9): 568-573.
11. Palatini P, Saladini F, Mos L, et al. Short-term blood pressure variability outweighs average 24-h blood pressure in the prediction of cardiovascular events in hypertension of the young. Journal of Human Hypertension. 2019; 37(7): 1419-1426.
12. Mehlum MH, Liestøl K, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure variability and risk of cardiovascular events and death in patients with hypertension and different baseline risks. European Heart Journal. 2018; 39(24): 2243-2251.
13. Arashi H, Ogawa H, Yamaguchi J, Kawada-Watanabe E, Hagiwara N. Impact of visit-to-visit variability and systolic blood pressure control on subsequent outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease (from the HIJ-CREATE substudy). American Journal of Cardiology. 2015; 116(2): 236-42.
14. Hansen TW, Thijs L, Li Y, Boggia J, et al. International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of reading to-reading blood pressure variability over 24 h in 8938 subjects from 11 populations // Hypertension. 2010; 55: 1049-1057.
15. Ayala Solares JR, Canoy D, Raimondi FED, et al. Long-Term Exposure to Elevated Systolic Blood Pressure in Predicting Incident Cardiovascular Disease: Evidence From Large-Scale Routine Electronic Health Records. Journal of the American Heart Association. 2019; 8(12): e012129.
16. Adamsson Eryd S, Gudbjörnsdóttir S, Manhem K, et al. Blood pressure and complications in individuals with type 2 diabetes and no previous cardiovascular disease: national population based cohort study. British Medical Journal. 2016; 354: i4070.
17. Мартыненко А.М., Давыдова А.В. Изменения АДФ-агрегации тромбоцитов и фатальные осложнения у больных гипертонической болезнью // Международный студенческий научный вестник. — 2017. — №6. — С.1. [Martynenko AM, Davydova AV. Changes of ADP-platelet aggregation and fatal complications in hypertensive patients. International student scientific bulletin. 2017; 6: 1. (In Russ).]

18. Huang S, Xie X, Sun Y, et al. Development of a nomogram that predicts the risk for coronary atherosclerotic heart disease. *Aging*. 2020; 12(10): 9427. – 39.
19. Ambale-Venkatesh B, Yang X, Wu CO, et al. Cardiovascular Event Prediction by Machine Learning: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation Research*. 2017; 121(9): 1092-1101.
20. Weng SF, Reys J, Kai J, Garibaldi JM, Qureshi N. Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data? *Public Library of Science One*. 2017; 12(4): e0174944.
21. Dimopoulos AC, Nikolaidou M, Caballero FF, et al. Machine learning methodologies versus cardiovascular risk scores, in predicting disease risk. *BMC Medical Research Methodology*. 2018; 18(1): 179.
22. Groenhouf TKJ, Rittersma ZH, Bots ML, Brandjes M, Jacobs JJJ, Grobbee DE, et al. A computerised decision support system for cardiovascular risk management 'live' in the electronic health record environment: development, validation and implementation-the Utrecht Cardiovascular Cohort Initiative. *Netherlands Heart Journal*. 2019; 27(9): 435-442.
23. Du Z, Yang Y, Zheng J, et al. Accurate prediction of coronary heart disease for patients with hypertension from electronic health records with big data and machine-learning methods: model development and performance evaluation. *Journal of Medical Internet Research Medical Informatics*. 2020; 8(7): e17257.
24. Mandair D, Tiwari P, Simon S, Colborn KL, Rosenberg MA. Prediction of incident myocardial infarction using machine learning applied to harmonized electronic health record data. *BMC medical informatics and decision making*. 2020; 20(1): 1-10.
25. Wu Y, Fang Y. Stroke Prediction with Machine Learning Methods among Older Chinese. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17(6): 1828.
26. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Статистические методы в медицине. // Практическая медицина. — 2021. [Мамаев АН, Кудлай Д.. Statistical methods in medicine. Practical medicine. 2021. (In Russ).]
27. Гусев А.В., Добридниук С.Л. Искусственный интеллект в медицине и здравоохранении // Информационное общество. — 2017. — №4-5. — С.78-93. [Gusev AV, Dobridniuk SL. Artificial intelligence in medicine and healthcare. Information Society. 2017; 4-5: 78–93. (In Russ).]