Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2021, т. 121, №8, с. 45-53
https://doi.org/10.17116/jnevro202112108145

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2021, vol. 121, no. 8, pp. 45-53
https://doi.org/10.17116/jnevro202112108145

Применение машинного обучения для прогнозирования исхода лечения больных шизофренией по показателям теста «Тромбодинамика»

© О.С. БРУСОВ[1], О.В. СЕНЬКО[2], М.С. КОДРЯН[3], А.В. КУЗНЕЦОВА[4], И.А. МАТВЕЕВ[2], И.В. ОЛЕЙЧИК[1], Н.С. КАРПОВА[1], М.И. ФАКТОР[1], А.В. АЛЕЩЕНКО[4], С.В. СИЗОВ[1]

[1]ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия;
[2]ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук», Москва, Россия;
[3]ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;
[4]ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Выявление возможных связей между показателями теста «Тромбодинамики» (ТД) и клиническими показателями тяжести состояния у больных с расстройствами шизофренического спектра до и после лечения.

Материал и методы. В исследование включены 92 пациентки с диагнозом шизофрения или шизотипическое расстройство в стадии обострения в возрасте от 16 до 57 лет (Me возраст [Q1;Q3] — 25 лет), Все пациентки получали комплексную психофармакотерапию, адекватную психопатологической картине состояния. Для оценки степени выраженности тяжести состояния больных применена шкала PANSS. Показатели коагуляции определяли с помощью теста ТД, при котором в плазме, очищенной от тромбоцитов, происходит рост фибринового сгустка от активатора и могут появляться спонтанные сгустки в нижней части кюветы. Популяция выбранных пациенток разделена на две группы со слабым и сильным откликом на лечение. Для выявления статистически значимых различий между группами и связей показателей коагуляции с тяжестью состояния больных был использован метод оптимальных достоверных разбиений (ОДР) признакового пространства с оценкой статистической значимости различий между группами с помощью перестановочного теста и методы машинного обучения (МО): логистическая регрессия, случайные решающие леса, решающие леса с использованием градиентного бустинга, метод опорных векторов с радиальными базисными функциями, статистически взвешенные синдромы (СВС).

Результаты. В результате анализа методом ОДР получены статистически значимые различия некоторых показателей теста ТД между группами больных со слабым и сильным откликами. Статистически значимые различия выявлены по показателям ТД (T1D, T2D, T2Tlag и DTlag), по тяжести заболевания, выраженной суммой баллов позитивных синдромов (Ppos) в начальной и конечной точках лечения (T1PposTot, T2PposTot), по отдельным позитивным синдромам в начальной точке лечения (T1Ppos1, T1Ppos2, T1Ppos4, T1Ppos5), по отдельным психопатологическим синдромам (Ppsy) в начальной точке лечения (T1Ppsy1, T1Ppsy6, T1Ppsy13). Связь между показателями тромбодинамики и откликом на лечение статистически значимо выявляется всеми методами МО. Наилучшая статистическая значимость достигается с использованием метода СВС.

Заключение. Совокупность результатов разных методов на высоком уровне статистической значимости показывает существование связи исхода лечения расстройств шизофренического спектра с показателями тромбодинамики.

Ключевые слова: *шизофрения, расстройства шизофренического спектра, тест тромбодинамики, гиперкоагуляция со спонтанными сгустками, машинное обучение, интеллектуальный анализ данных.*

Информация об авторах:
Брусов О.С. — https://orcid.org/0000-0003-1269-679X
Сенько О.В. — https://orcid.org/0000-0002-5586-3503
Кодрян М.С. — https://orcid.org/0000-0002-6554-5672
Кузнецова А.В. — https://orcid.org/0000-0002-0297-7013
Матвеев И.А. — https://orcid.org/0000-0003-2005-9467
Олейчик И.В. — https://orcid.org/0000-0002-8344-0620
Карпова Н.С. — https://orcid.org/0000-0003-2061-8097
Фактор М.И. — https://orcid.org/0000-0003-4366-5558
Алещенко А.В. — https://orcid.org/0000-0002-7812-034X
Сизов С.В. — https://orcid.org/0000-0002-8213-5122
Автор, ответственный за переписку: Брусов О.С. — e-mail: oleg.brusow@yandex.ru

Как цитировать:
Брусов О.С., Сенько О.В., Кодрян М.С., Кузнецова А.В., Матвеев И.А., Олейчик И.В., Карпова Н.С., Фактор М.И., Алещенко А.В., Сизов С.В. Применение машинного обучения для прогнозирования исхода лечения больных шизофренией по показателям теста «Тромбодинамика». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8):45–53. https://doi.org/10.17116/jnevro202112108145

Application of machine learning for predicting the outcome of treatment of patients with schizophrenia according to the indicators of «Thrombodynamics» test

© O.S. BRUSOV[1], O.V. SENKO[2], M.S. KODRYAN[3], A.V. KUZNETSOVA[4], I.A. MATVEEV[2], I.V. OLEICHIK[1], N.S. KARPOVA[1], M.I. FAKTOR[1], A.V. ALESHENKO[1], S.V. SIZOV[1]

[1]Mental Health Research Center, Ministry of Science and Higher Education, Moscow, Russia;
[2]Federal Research Center «Computer Science and Control» of Russian Academy of Science, Moscow, Russia;
[3]Moscow State University, Moscow, Russia;
[4]Emanuel Institute of Biochemical Physics of Russian Academy of Science, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To identify relationships between thrombodynamic values and the severity of the condition in patients with schizophrenia spectrum disorders (SSD) before and after treatment.

Material and methods. The study included 92 patients in an acute state of schizophrenia or schizotypal disorder, aged 16 to 57 years (median age [Q1; Q3] — 25 years). All patients received complex psychopharmacotherapy adequate to their psychopathological state. The PANSS was used to assess the severity of symptoms in patients. The coagulation parameters were determined by the thrombodynamics test, in which the growth of fibrin clots in platelet free plasma are observed from special activator. The patient population was divided into two groups with weak and strong response to treatment. Data analysis included machine learning (ML) techniques: logistic regression, random forests, decision trees, support vector machines with radial basis functions, statistically weighted syndromes, permutation method.

Results. An analysis using permutation method revealed statistically significant different thrombodynamics values between groups of patients with weak and strong responses. There are significant differences between thrombodynamics values: T1D, T2D, T2Tlag and DTlag, and values characterizing the severity of positive symptoms before and after treatment (T1PposTot, T2PposTot), severity of psychopathological symptoms before treatment (T1Ppsy1, T1Ppsy6, T1Ppsy13). All ML techniques showed the relationship between thrombodynamics values and response to treatment. The best statistical significance was for statistically weighted syndromes method.

Conclusion. The combination of the results of different ML techniques at a high level of statistical significance identifies the thrombodynamic predictors of weak effect of treatment of SSD.

Keywords: *schizophrenia, schizophrenia spectrum disorders, thrombodynamics, hypercoagulation with spontaneous clots, machine learning, data science.*

Information about the authors:
Brusov O.S. — https://orcid.org/0000-0003-1269-679X
Senko O.V. — https://orcid.org/0000-0002-5586-3503
Kodryan M.S. — https://orcid.org/0000-0002-6554-5672
Kuznetsova A.V. — https://orcid.org/0000-0002-0297-7013
Matveev I.A. — https://orcid.org/0000-0003-2005-9467
Oleichik I.V. — https://orcid.org/0000-0002-8344-0620
Karpova N.S. — https://orcid.org/0000-0003-2061-8097
Faktor M.I. — https://orcid.org/0000-0003-4366-5558
Aleshenko A.V. — https://orcid.org/0000-0002-7812-034X
Sizov S.V. — https://orcid.org/0000-0002-8213-5122
Corresponding author: Brusov O.S. — e-mail: oleg.brusow@yandex.ru

To cite this article:
Brusov OS, Senko OV, Kodryan MS, Kuznetsova AV, Matveev IA, Oleichik IV, Karpova NS, Faktor MI, Aleshenko AV, Sizov SV. Application of machine learning for predicting the outcome of treatment of patients with schizophrenia according to the indicators of «Thrombodynamics» test. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(8):45–53. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202112108145

Известно, что у больных с эндогенными психическими расстройствами наблюдается атрофическое снижение объемов различных участков мозга, приводящее к развитию когнитивных расстройств. С помощью позитронно-эмиссионной компьютерной томографии показано, что активированная микроглия мозга ответственна за развитие нейровоспаления (НВ) и, как следствие, за процессы нейродегенерации при шизофрении [1, 2]. При этом активированная микроглия продуцирует провоспалительные цитокины, которые вызывают системное иммунное воспаление [3].

Существуют специфические регуляторные механизмы для поддержания баланса между коагуляцией и процессом воспаления, необходимого для обеспечения защиты организма от широкого спектра патологических состояний, связанных с воспалением. Если коагуляция и воспаление не сбалансированы между собой, появляются не только новые патологические симптомы, но и обостряются уже существующие [4, 5]. В большинстве случаев эти процессы изучают как функционирующие независимо друг от друга. Однако иммунная система, процессы коагуляции и воспаления активируются при одних и тех же забо-

леваниях, коррелируют как во времени, так и в пространстве и наблюдаются в одних и тех же органах и тканях [4]. Это свидетельствует о сильной взаимозависимости между этими процессами. Показано также, что взаимодействие факторов свертывания крови с периваскулярным матриксом может влиять на развитие воспаления и на локализацию инфекции (иммобилизация микробов в фибриновых «коконах») и, как следствие, на степень системного воспаления и на эффективность восстановления тканей [6—8]. Таким образом, факторы свертывания крови играют важную роль не только в гемостазе, но и в воспалительных реакциях, связанных с инфекциями и сопряженными заболеваниями. Ключевой белок системы коагуляции, фибриноген, является маркером острой фазы воспаления и рассматривается как один из основных факторов воспаления [9].

По всей видимости, система гемостаза, как и иммунная система, играет большую роль в патогенезе шизофрении и аффективных расстройств. Это позволяет сформулировать рабочую гипотезу о наличии связи между показателями гемостаза и клинической эффективностью лечения расстройств шизофренического спектра (РШС). Ранее нами было показано, что у больных этими заболеваниями в состоянии обострения наблюдается повышенная свертываемость крови, сопровождающаяся появлением большого количества спонтанных сгустков, образующихся из прокоагулянтных микрочастиц (гиперкоагуляция со спонтанными сгустками), приводящих к снижению терапевтической эффективности лечения больных. Исследования были проведены с использованием инновационного теста «Тромбодинамика» (ТД) [10—13]. Кроме того, была проведена оценка риска тромботических нарушений у больных шизофренией и шизоаффективными расстройствами в состоянии обострения [14]. Полученные результаты согласуются с данными литературы о существовании перекрестных связей между коагуляцией, иммунитетом и воспалением.

При анализе литературы не было найдено информации о существовании связей между характеристиками коагуляции крови и показателями клинической эффективности лечения больных РШС и другими эндогенными расстройствами. Это может быть следствием использования недостаточно чувствительных методов статистического анализа. Поэтому в данной работе для выявления таких связей использованы современные методы машинного обучения (МО), которые имеют значительно больший потенциал, чем методы традиционной статистики [15].

Цель исследования — выявление связей между показателями теста ТД и клиническими показателями тяжести состояния у больных с расстройствами шизофренического спектра до и после лечения. В ходе исследования решались две основные задачи: первая — поиск различий между группами пациентов с сильным и слабым откликом на лечение, вторая — разработка метода прогноза сильного и слабого отклика исходя из показателей теста ТД.

Материал и методы

В исследование были включены 92 женщины с диагнозом шизофрения или шизотипическое расстройство в возрасте от 16 до 57 лет (Me возрас та [Q1; Q3] — 27 лет]), которые поступили в состоянии обострения на стационарное лечение в клинику ФГБНУ НЦПЗ (отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний).

Критерии включения: диагноз шизофрения с приступообразным/приступообразно-прогредиентным/непрерывным типом течения (F20.00-2) или шизотипическое расстройство с аффективными колебаниями (F21.3-4), суммарная выраженность тяжести состояния до лечения по позитивной субшкале PANSS [16] больше 15 баллов, подписание пациентами информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: неврологическое заболевание или соматическое заболевание в стадии обострения, злоупотребление психоактивными веществами в анамнезе.

Пациентки были разделена на две группы в зависимости от отклика на лечение — снижение суммарного показателя в баллах позитивной шкалы PANSS (PposTot) в результате лечения в процентном отношении к значению этого показателя до лечения. 1-ю группу составили 58 пациенток в возрасте от 16 до 57 лет (медианный возраст [Q1; Q3] — 27 лет) с сильным откликом на лечение (<–50%), 2-ю группу — 34 пациентки в возрасте от 16 до 51 года (Me возраста [Q1; Q3] — 25 лет) со слабым откликом на лечение (>= –50%).

Все пациентки получали комплексную психофармакотерапию, адекватную психопатологической картине состояния. Согласно требованиям Хельсинкской декларации пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для объективизированной оценки степени выраженности симптоматики больных применяли унифицированную формализованную оценочную шкалу PANSS.

Тест ТД [17] предназначен для исследования in vitro пространственно-временной динамики свертывания крови, инициированной локализованным активатором свертывания. Процесс возникновения и роста фибринового сгустка регистрируется цифровой видеокамерой. На основе полученных изображений рассчитываются численные показатели пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка: время задержки роста сгустка (Tlag, мин), начальная, стационарная и скорректированная на нелинейность скорости роста сгустка (Vi, Vst и V, мкм/мин, соответственно), размер сгустка после 30 мин проведения теста ТД (CS, мкм), плотность сгустка (D, усл. ед.), время появления спонтанных сгустков (Tsp, мин) во всем объеме кюветы. Тест ТД проводился согласно описанию в [13].

Методы анализа данных

Поиск различий между группами с сильным и слабым откликом на лечение (первая задача исследования) проводился методом оптимальных достоверных разбиений (ОДР). Целью этого метода является выделение областей в признаковом пространстве, в которых среднее значение целевой переменной статистически значимо отличается от ее средних значений в целом по выборке или в соседних областях. Чаще всего этот метод используется для задач, где бинарная переменная, указывающая на принадлежность объектов целевому классу, например группе пациентов с сильным откликом на лечение. Наиболее простой вариант — разделение двух областей по единственной входной (объясняющей) переменной x, единственной границей. Граничное значение x* входной переменной подбирается по обучающей выборке таким образом, чтобы достигнуть максимума функционала $F=(v_l-v)^2m_l+(v_r-v)^2m_r$, где $m_l=t_l+s_l$ — число

объектов выборки со значением переменной слева от границы, $m_r=t_r+s_r$ — число объектов выборки со значением переменной справа от границы,

$$p(\vec{x})=\left[1+\exp(-\vec{x}\cdot\vec{\theta}\right]^{-1}$$

— доля объектов целевого класса в выборке, $v_1=t_1/m_1$ — доля объектов целевого класса в подмножестве со значением переменной слева от границы, $v_r=t_r/m_r$ — доля объектов целевого класса в подмножестве со значением переменной справа от границы **(рис. 1)**.

Верификация результата ОДР сводится к исследованию возможности достижения или превышения значения F, полученного на обучающей выборке, на выборках, которые строятся путем случайных перестановок значений целевой переменной Y в обучающей выборке. Поиск оптимальных границ, для которых достигается максимум функционала, воспроизводится на нескольких тысячах случайных выборок. Доля случайных выборок, на которых максимум функционала достиг или превысил значение для истинной обучающей выборки, рассматривается в качестве значимости связи между Y и x. Такую процедуру называют случайным перестановочным тестом [18]. Выходом метода ОДР с одной входной переменной, таким образом, являются значение, граничное значение x* и максимальное значение F. Метод ОДР может быть использован для описания связи Y с парой объясняющих переменных x_1 и x_2. Закономерность при этом описывается с помощью двух пороговых значений для x_1 и x_2. То есть закономерность соответствует разбиению совместной области значений для x_1 и x_2 на четыре квадранта. При верификации оценивается значимость каждой из переменных. Процедура верификации подробно изложена в [19].

Для решения второй задачи (построения классификатора, дающего прогноз сильного или слабого отклика, исходя из показателей теста ТД и баллов PANSS) опробованы следующие пять методов машинного обучения (МО): логистическая регрессия [20]; случайные леса [21, 22]; решающие деревья, генерируемые с использованием процедуры градиентного бустинга [23—25]; метод опорных векторов с радиальными базисными функциями [26]; статистически взвешенные синдромы [27, 28].

Суть метода логистической регрессии состоит в использовании логистической функции $p(x)=[1+\exp(-x\cdot q)]^{-1}$, отображающей множество значений входных признаков x в интервал (0; 1), что позволяет работать со значением функции *p* как с вероятностью наступления интересующего нас события (например, «пациент будет хорошо отвечать на лечение») при заданных признаках. При этом обучаются (подбираются для наилучшего решения задачи) параметры q модели логистический регрессии.

Метод случайных лесов заключается в использовании ансамбля случайным образом построенных решающих «деревьев», каждое из которых само по себе дает очень невысокое качество классификации, но за счет их большого количества результат получается хорошим. Основной способ внесения случайности — использование только малой части признаков (при этом выбираемых случайным образом) при добавлении очередного узла дерева. Классификация объектов проводится путем «голосования»: каждое дерево ансамбля относит классифицируемый объект к одному из классов, побеждает класс, за который «проголосовало» наибольшее число деревьев.

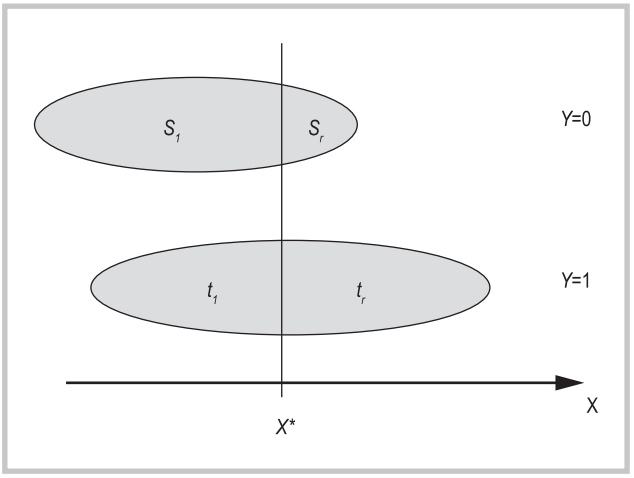

***Рис. 1.* Иллюстрация метода оптимальных достоверных разбиений.**
***Fig. 1.* Illustration of optimal valid partitioning method.**

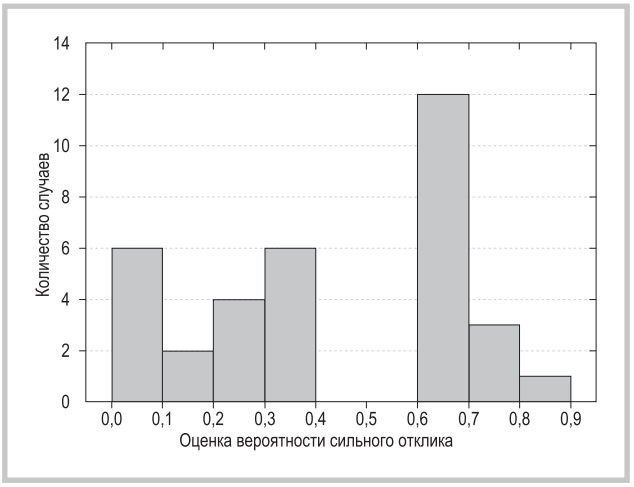

***Рис. 2.* Распределение рассчитанных методом СВС оценок вероятности сильного отклика в группе со слабым откликом на лечение.**
***Fig. 2.* Distribution of estimates of the probability of a strong response calculated by the statistically weighted syndromes method in the group with a weak response to treatment.**

Бустингом в МО называется подход, основанный на построении последовательности слабых классификаторов, каждый из которых обучается на примерах, неверно распознанных предшественниками, после чего эта последовательность тем или иным способом объединяется для получения итогового сильного классификатора. В частности, при градиентном бустинге обучение очередного классификатора происходит на сгенерированных наблюдаемых значениях, являющихся разностью между истинными и предсказанными совокупностью предыдущих слабых классификаторов.

Идея метода опорных векторов — перевод исходных векторов признаков в пространство более высокой размерности и поиск в этом пространстве разделяющей гиперплоскости с максимальным зазором между элементами разных классов.

Статистически взвешенные синдромы (СВС) для коллективного решения вычисляются по ансамблям синдромов — компактных областей признакового пространства,

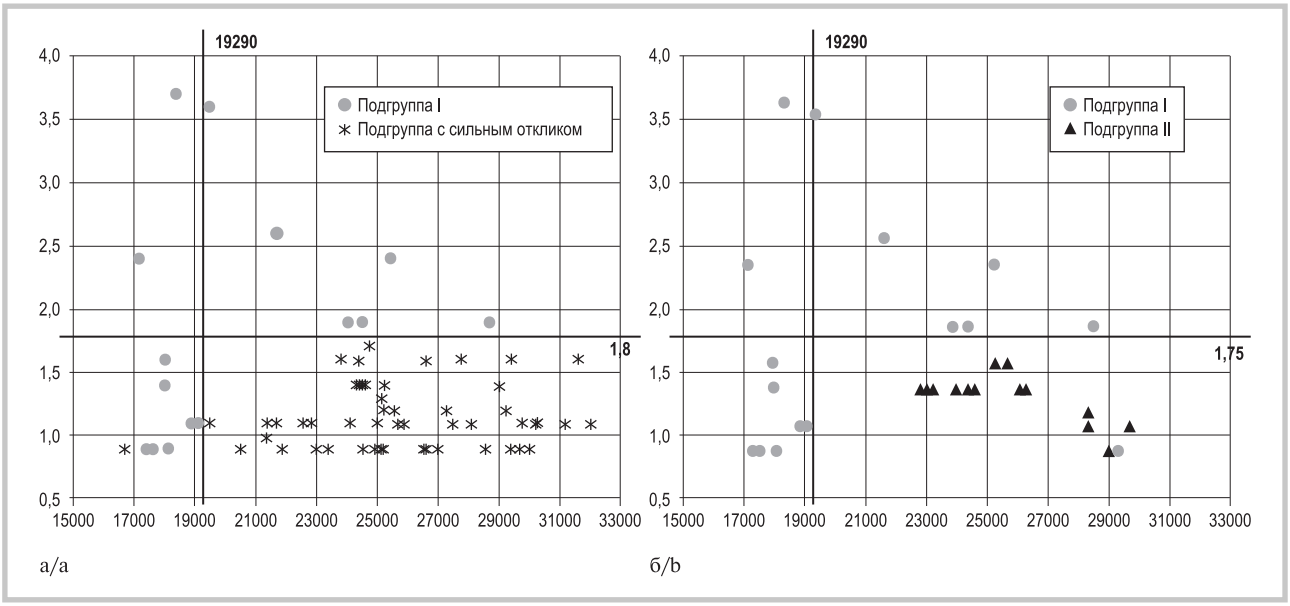

Рис. 3. **Распределения группы 1 и подгруппы I (а) и и. подгруппы I и подгруппы II (б) по T1D и T2Tlag (ось y).**
Здесь и на рис. 4 по оси x показатели T1D, по оси y — T2Tlag.

Fig 3. **Distributions of the group 1 and subgroup I (a). and subgroup I and subgroup II (b) in T1D and T2Tlag indicators.**
Here and on fig. 4 indicators T1D — x-axis, T2Tlag — y-axis.

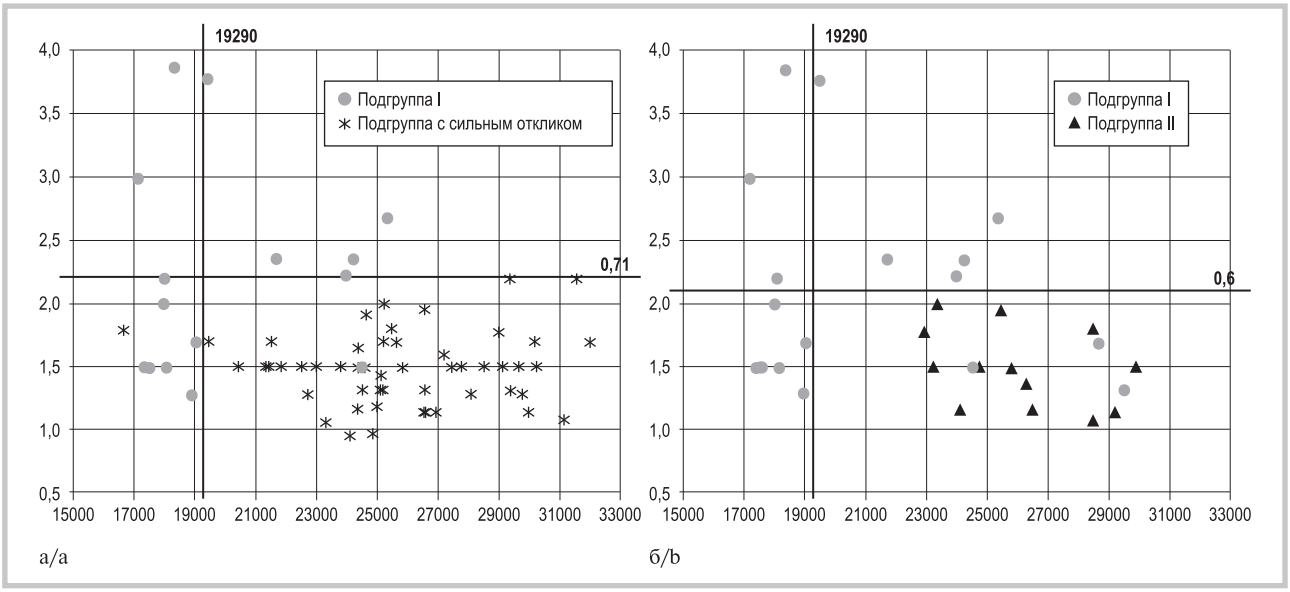

Рис. 4. **Распределения подгруппы I и группы 1 (а)— и подгруппы I и подгруппы II (б) по T1D (ось x) и DTlag (ось y).**

Fig 4. **Distributions of the group 1 and subgroup I in T1D and DTlag indicators (a) and of subgroup I and subgroup II (b).**

внутри которых преобладают случаи с одинаковым исходом [28]. Метод статистически взвешенных синдромов, разработанный при участии авторов статьи, ранее уже применялся в биомедицинских исследованиях [27—29].

Способность перечисленных ансамблевых методов устойчиво проводить обучение в условиях ограниченного размера групп и высокой размерности данных позволяет рассматривать их в качестве эффективного инструмента в клинических исследованиях в области психиатрии [30].

Для определения качества полученного прогноза использован анализ характеристической кривой (ROC-AUC анализ). Рассчитываются следующие величины: TP — число истинно положительных случаев, здесь: количество пациенток со слабым откликом на лечение, которые были правильно отнесены классификатором во 2-ю группу; TN — число истинно отрицательных случаев, то есть случаев с сильным откликом, правильно отнесенных в 1-ю группу; FP — число ложноположительных случаев, пациенток с сильным откликом, ошибочно отнесенных в группу со слабым откликом; FN — число ложноотрицательных случаев, то есть случаев со слабым откликом, которые были ошибочно отнесены в группу с сильным откликом.

Далее рассчитываются чувствительность (Sen), специфичность (specifisity, Spc), полнота (Pr) и F —мера

$$Sen=\frac{TP}{TP+FN},\ Spc=\frac{TN}{FP+TN},\ Pr=\frac{TP}{TP+FP},\ F=\frac{2\cdot Spc\cdot Pr}{Spc+Pr}$$

и ROC AUC —площадь под ROC кривой (кривая зависимости TP от FP при разном пороге решения).

Результаты и обсуждение

В применения метода ОДР выявлены статистически значимые различия некоторых показателей теста ТД и оценок психического состояния пациентов по шкале PANSS между группами больных с сильным (1-я группа) и слабым (2-я группа) откликами **(табл. 1)**. Здесь и далее префикс T1 используется для значений показателей до лечения, T2 — после лечения.

Из таблицы видно, что существуют статистически значимые (уровень значимости p=0,05) различия между 1-й и 2-й группами по следующим показателям ТД и оценкам в баллах по шкале PANSS:

— плотности сгустка (T1D и T2D) как до лечения, так и после лечения;
— времени задержки роста сгустка (T2Tlag) после лечения;
— изменению значения времени задержки роста сгустка DTlag;
— оценкам по отдельным позитивным синдромам шкалы PANSS до лечения (T1Ppos1, T1Ppos2, T1Ppos4, T1Ppos5);
— оценкам выраженности суммарной тяжести заболевания по позитивной субшкале PANSS до и после лечения (T1PposTot, T2PposTot);
— оценкам по отдельным общим психопатологическим синдромам шкалы PANSS до лечения (T1Ppsy1, T1Ppsy6, T1Ppsy13).

Распознавание групп с сильным и слабым откликом по показателям ТД

Характеристики эффективности классификации выбранными методами МО представлены в **табл. 2**. Величи-

Таблица 1. **Статистически значимые различия показателей тромбодинамики и оценок по шкале PANSS между 1-й и 2-й группами**
Table 1. **Statistically significant differences in thrombodynamics and PANSS scores between groups 1 and 2**

Показатель	Граничное значение	Количество случаев (со значением показателя ниже граничного) *n* (%)		Количество случаев (со значением показателя выше граничного) *n* (%)		F	*p*
		1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа		
T1D	19 506	2 (3,4)	10 (31,2)	56 (96,6)	22 (68,8)	13,641	0,0020
T2Tlag	1,80	52 (100)	24 (72,7)	0 (0)	9 (27,3)	15,675	0,0005
T2D	19 454	1 (1,9)	8 (24,2)	51 (98,1)	25 (75,8)	10,498	0,0203
DTlag	0,71	52 (100)	24 (77,4)	0 (0)	7 (22,6)	12,669	0,0050
T1Ppos1	5,5	39 (67,2)	31 (91,2)	19 (32,8)	3 (8,8)	6,676	0,0350
T1Ppos2	4,5	32 (55,2)	28 (82,4)	26 (44,8)	6 (17,6)	6,905	0,0270
T1Ppos4	3,5	27 (46,6)	27 (79,4)	31 (53,4)	7 (20,6)	9,443	0,0053
T1Ppos5	3,5	35 (60,3)	33 (97,1)	23 (39,7)	1 (2,9)	14,821	0,0013
T1PposTot	26,5	31 (53,4)	31 (93,9)	27 (46,6)	2 (6,1)	15,708	0,0003
T2PposTot	8,5	18 (31)	0 (0)	40 (69)	34 (100)	12,976	0,0037
T1Ppsy1	3,5	46 (79,3)	16 (47,1)	12 (20,7)	18 (52,9)	10,035	0,0037
T1Ppsy6	1,5	13 (22,4)	1 (2,9)	45 (77,6)	33 (97,1)	6,231	0,0463
T1Ppsy13	3,5	36 (63,2)	12 (35,3)	21 (36,8)	22 (64,7)	6,561	0,0353

Примечание. Число пациенток в группе, имеющих соответствующее значение показателя теста ТД или оценку по шкале PANSS. Здесь и в табл. 2, 3, 4, 5 в скобках указаны проценты от общего числа случаев в соответствующей группе. DTlag вычисляется как разность значений показателя Tlag после и до лечения.
Note. [1]The number of people in the group with the corresponding value of the TD indicator or the PANSS score. Here and in table 2, 3, 4, 5 the percentages of the total number of cases in the corresponding group are indicated in parentheses; [2]This indicator is calculated as the difference between the Tlag values after and before treatment.

Таблица 2. **Характеристики эффективности распознавания для различных методов**
Table 2. **Characteristics of recognition efficiency for different methods**

Метод машинного обучения	Таблица сопряженности		*p*	Чувствительность/специфичность	ROC	F
Логистическая регрессия	TP=18	FN=16	0,0007	Sn=0,529/Spc=0,810	0,688	0,571
	FP=11	TN=47				
Градиентный бустинг	TP=14	FN=20	0,0208	Sn=0,410/Spc=0,810	0,730	0,475
	FP=11	TN=47				
Статистически взвешенные синдромы	TP=18	FN=16	<0,0001	Sn=0,529/Spc=0,897	0,526	0,621
	FP=6	TN=52				
Метод случайных лесов	TP=13	FN=21	0,0248	Sn=0,380/Spc=0,828	0,620	0,456
	FP=10	TN=48				
Метод опорных векторов	TP=9	FN=25	0,0034	Sn=0,265/Spc=0,948	0,563	0,391
	FP=3	FN=55				

на ROC AUC в данном случае характеризует связь реального значения отклика с оценкой вероятности сильного отклика, рассчитанной с помощью соответствующего метода МО. Приведенное *p*-значение относится к проверке нулевой гипотезы о независимости прогностического и истинного значения. Статистическая значимость существования связи между истинной и предсказанной группами оценивалась по таблице сопряженности критерием χ^2.

Связь между функционалом, включающим показатели теста ТД, и откликом статистически значимо выявляется всеми методами. Наилучшая значимость с минимальным p-значением достигается для метода СВС. Для этого же метода достигается максимальное значение F-меры (0,621). Максимальное значение ROC AUC (0,73) достигается для метода Градиентный бустинг. Для метода СВС величина ROC AUC оказывается низкой и составляет только 0,526 **(см. табл. 2).**

Следует обратить внимание на низкие значения чувствительности практически всех методов. Максимальное значение чувствительности достигается для логистической регрессии и СВС и составляет только 0,529. Вместе с тем специфичность для всех методов оказывается высокой, превышая 0,8 и достигая 0,948 для метода опорных векторов. Последнее обстоятельство позволяет сделать предположение о существовании в группе со слабым откликом двух подгрупп: значительно и мало отличающихся по показателям ТД от группы с сильным откликом.

Такие подгруппы могут быть выделены по величинам оценок вероятности сильного отклика, которые вычисляют для каждого распознаваемого случая все методы МО и по некоторому пороговому значению. Однако критерии выбора порога не вполне ясны. Для статистически взвешенных синдромов подгруппы отчетливо выделяются естественным образом, что видно из гистограммы на **рис. 2**, соответствующей данному методу.

Использование оценок вероятности, рассчитанных с методом СВС, позволило выделить в группе со слабым откликом две подгруппы: подгруппу I, включающую 18 случаев со слабым откликом и низкими (<0,4) оценками вероятности сильного отклика и подгруппу II, включающую 16 случаев со слабым откликом с высокими (>0,6) оценками вероятности сильного оклика. При сравнении подгрупп по отдельным показателям ТД с помощью метода ОДР и критерия Манна—Уитни были обнаружены достоверные отличия **(табл. 3)**.

Сравнение подгрупп I и группы с сильным откликом показало **(табл. 4)**, что различия между ними наблюдаются практически по тем же показателям ТД, что и различия между подгруппами I и II. Исключением является T1V. При этом направленность эффекта по каждому из показателей в **табл. 3 и 4** одинакова: повышение (снижение) доли случаев из группы с сильным откликом всегда соответствует повышению (снижению) доли случаев из подгруппы II. О сходстве характера различий свидетельствуют также двумерные диаграммы **(рис. 3 и 4)**.

На **рис. 3** видно, что случаи из подгруппы II и группы с сильным откликом практически полностью расположены в правом нижнем квадранте, в который попадает только один случай из 17 случаев подгруппы I, для которых известны как T1D, так и T2Tlag. За пределами правого нижнего квадранта находится только 1 из 52 случаев с сильным откликом и нет случаев из подгруппы II. При этом рассчитанные по данным границы оптимальных разбиений на левой и правой диаграмме совпадают для показателя T1D (19 290 слева и справа) и близки для

Таблица 3. **Результаты сравнения подгрупп I и II**

Table 3. **Results of comparison of subgroups I and II**

Показатель	Граничное значение	Распределение случаев (значение показателя ниже граничного) *n* (%)		Распределение случаев (значение показателя выше граничного) *n* (%)		F	*p* ОДР	*p* Манна—Уитни
		подгруппа II	подгруппа I	подгруппа II	подгруппа I			
T1V	45,4	15 (100)	8 (47,1)	0 (0)	9 (52,9)	10,703	0,0090	0,0470
T1D	22327	0 (0)	11 (64,7)	15 (100)	6 (35,3)	14,328	0,0010	0,0014
T2Tlag	1,75	15 (100)	9 (50,0)	0 (0)	9 (50,0)	10,000	0,0077	н/з
T2Vi	47,8	0 (0)	8 (44,4)	15 (100)	10 (55,6)	8,533	0,0280	0,0220
T2D	21 961	1 (6,7)	14 (77,8)	14 (93,3)	4 (22,2)	16,182	0,0003	0,0002
DTlag	0,60	14 (100)	9 (52,9)	0 (0)	8 (47,1)	8,593	0,0200	0,0100
DV	—	—	—	—	—		н/з	0,0180

Таблица 4. **Результаты сравнения подгруппы I и группы с сильным откликом (1-я группа)**

Table 4. **Results of comparison of subgroup I and group with strong response (group 1)**

Показатель	Граничное значение	Распределение случаев (значение показателя ниже граничного) *n* (%)		Распределение случаев (значение показателя выше граничного) *n* (%)		F	*p* ОДР	*p* Манна—Уитни
		1-я группа	подгруппа I	1-я группа	подгруппа I			
T1D	19506	2 (3,4)	10 (58,8)	56 (96,6)	7 (41,2)	29,595	<0,0003	0,0002
T2Tlag	1,80	52 (100)	9 (50,0)	0 (0)	9 (50,0)	29,410	<0,0003	0,0090
T2Vi	46,20	4 (7,7)	7 (38,9)	48 (92,3)	11 (61,1)	9,685	0,0273	0,0330
T2D	21410	7 (13,5)	13 (72,2)	45 (86,5)	5 (27,8)	22,300	0,0003	<0,0001
DTlag	0,71	52 (100)	10 (58,8)	0 (0)	7 (41,2)	23,484	<0,0003	0,0067
DV							н/з	0,0200

Таблица 5. **Различие между подгруппой II и группой с сильным откликом (1-я группа)**
Table 5. **Difference between subgroup II and group with strong response (group 1)**

Показатель	Граничное значение	Распределение случаев (значение показателя ниже граничного) *n* (%)		Распределение случаев (значение показателя выше граничного) *n* (%)		F	*p*
		1-я группа	подгруппа II	1-я группа	подгруппа II		
T2Tlag	1,35	40 (76,9)	5 (33,3)	12 (23,1)	10 (66,7)	9,88	0,0087

показателя T2Tlag (1,80 слева и 1,75 справа). Эффект является статистически значимым на уровне $p<0,0003$ по обоим показателям при сравнении подгруппы I и группы 1 (с сильным откликом). При сравнении подгрупп I и II эффект является статистически значимым на уровне $p<0,0003$ по показателю T1D и статистически значимым на уровне $p=0,0007$ по T2Tlag.

Случаи из подгруппы II и группы с сильным откликом практически полностью расположены в правом нижнем квадранте, в который попадает только 3 из 17 случаев из подгруппы I, для которых одновременно известны T1D и DTlag. За пределами правого нижнего квадранта находится только 1 из 52 случаев с сильным откликом и нет случаев из подгруппы II. Границы оптимальных разбиений на левой и на правой диаграмме также совпадают для показателя T1D (19 290 слева и справа) и достаточно близки для показателя DTlag (0,71 слева 0,60 справа). Исход лечения также является статистически значимым на уровне $p<0,0003$ по обоим показателям при сравнении подгруппы I и группы с сильным откликом. При сравнении подгрупп I и II эффект является статистически значимым на уровне $p<0,021$ по показателю T1D и статистически значимым на уровне $p=0,0153$ по DTlag **(см. рис. 4).**

Различие между подгруппой II и группой с сильным откликом наблюдалось только для показателя T2Tlag **(табл. 5)**.

Заключение

Из результатов, представленных в статье, может быть сделан вывод о существовании статистически значимых различий между распределениями некоторых показателей ТД в группах с сильным и слабым откликом на проведенное лечение. Данный вывод подтверждается как применением статистических тестов для оценки различий между двумя группами по отдельным показателям **(см. табл. 1)**, так и использованием нескольких многофакторных методов распознавания **(см. табл. 2)**.

Несмотря на высокую статистическую значимость, результаты предсказания исхода для всех методов характеризуются относительно низкой чувствительностью (<0,53) при высокой специфичности. Низкая чувствительность может быть вызвана высокой неоднородностью целевой группы, то есть со слабыми откликами, как связанными, так и несвязанными с показателями ТД. Последний вывод подтверждается гистограммой распределения оценок вероятности сильного отклика **(см. рис. 2)**. Из гистограммы можно наблюдать выделение двух отчетливых подгрупп I и II в группе со слабым откликом, имеющих статистически значимые различия.по ряду показателей теста ТД.

Статистически значимые результаты, полученные с помощью метода оптимальных достоверных разбиений, выявляют сходство между расположением точек, соответствующих подгруппе II и группе с сильным откликом, по отношению к точкам, соответствующим подгруппе I, в координатах T1D и T2Tlag **(см. рис. 3)**. Аналогичные статистически значимые результаты наблюдаются и для пары показателей T1D и DTlag **(см. рис. 4)**.

Совокупность результатов, полученных различными методами МО, показывает существование высоко статистически значимой связи исхода лечения расстройств шизофренического спектра с некоторыми показателями теста тромбодинамики больных. Продемонстрирована возможность использования различных методов машинного обучения для исследования связи показателей ТД с клиническими проявлениями, а также для прогнозирования по этим показателям клинической эффективности лечения больных, что имеет большую практическую значимость.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ, проект №20-01-00609.
The work was partially supported by RFBR, project 20-01-00609

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001;49(1-2):1-52. https://doi.org/10.1016/s0920-9964(01)00163-3
2. Salisbury DF, Kuroki N, Kasai K, Shenton M, McCarley RW. Progressive and interrelated functional and structural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(5):521-529. https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.521
3. Müller N, Weidinger E, Leitner B, Schwarz MJ. The role of inflammation in schizophrenia. *Front Neurosci*. 2015;21;9:372. https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00372
4. Cofiell R, Kukreja A, Bedard K, Yan Y, Mickle AP, Ogawa M, et al. Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. *Blood*. 2015;125:3253-3262. https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-600411
5. Degen JL. Hemostatic factors and inflammatory disease. *Thromb Haemost*. 1999;82(2):858-864.
6. De Luca C, Colangelo AM, Alberghina L, Papa M. Neuro-Immune Hemostasis: Homeostasis and Diseases in the Central Nervous System. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:459. https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00459

7. Mackman N. The many faces of tissue factor. *J Thromb Haemost*. 2009;7(suppl):136-139. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03368.x
8. Cimmino GD, Amico C, Vaccaro V, D'Anna M, Golino P. The missing link between atherosclerosis, inflammation and thrombosis: is it tissue factor? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9(4):517-523. https://doi.org/10.1586/erc.11.40
9. Schoenmakers SH, Reitsma PH, Spek CA. Blood coagulation factors as inflammatory mediators. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2005;34(1):30-37. https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2004.09.001
10. Брусов О.С., Олейчик И.В., Фактор М.И., Карпова Н.С., Сизов С.В., Юнилайнен О.А. Тромбодинамические показатели гиперкоагуляции плазмы крови у больных с аффективным заболеванием и шизофренией в стадии обострения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(10):53-57.
Brusov OS, Oleichik IV, Faktor MI, Karpova NS, Sizov SV, Yunilaynen OA. Thrombodynamic parameters of hypercoagulability in patients with affective disorder and schizophrenia in a state of exacerbation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(10):53-57. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201811810153
11. Брусов О.С., Симашкова Н.В, Карпова Н.С., Фактор М.И., Никитина С.Г. Тромбодинамические показатели гиперкоагуляции крови у детей с детским аутизмом и детской шизофренией. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2019;119(1):59-63.
Brusov OS, Simashkova NV, Karpova NS, Faktor MI, Nikitina SG.. Thrombodynamic parameters of hypercoagulation of blood in children with childhood autism and schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(1):59-63. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911901159
12. Брусов О.С., Карпова Н.С., Фактор М.И., Сизов С.В., Олейчик И.В. Снижение прокоагулянтной активности плазмы крови больных шизофренией при фармакотерапии: тромбодинамические показатели коагуляции до и после лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;10:41-45.
Brusov OS, Karpova NS, Faktor MI, Sizov SV, Oleichik IV. Reduction of plasma procoagulant activity in patients with schizophrenia during pharmacotherapy: thrombodynamic parameters of coagulation before and after treatment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;10:41-45. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911910151
13. Карпова Н.С., Брусов О.С., Олейчик И.В., Симашкова Н.В., Фактор М.И., Левченко Н.С., Никитина С.Г. Гиперкоагуляция плазмы крови со спонтанными сгустками как биологический маркер степени выраженности психических расстройств. *Психиатрия*. 2019;17(4):81-89.
Karpova NS, Brusov OS, Oleichik IV, Simashkova NV, Faktor MI, Levchenko NS, Nikitina SG. Hypercoagulation of Blood Plasma with Spontaneous Clots as a Biological Marker of the Severity of Mental Disorders. *Psychiatry (Moscow)*. 2019;17(4):81-89. (In Russ.). https://doi.org/10.30629/2618-6667-2019-17-4-81-89
14. Брусов О.С., Матвеев И.А., Кириллов П.С., Фактор М.И., Карпова Н.С., Васильева Е.Ф., Катасонов А.Б., Зозуля С.А., Клюшник Т.П. Оценка риска тромботических нарушений у больных шизофренией и шизоаффективными расстройствами в остром периоде болезни с использованием технологии «Фибринодинамика». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(11):91-100.
Brusov OS, Matveev IA, Kirillov PS, Faktor MI, Karpova NS, Vasilyeva EF, Katasonov AB, Zozulya SA, Klushnik TP. Risk assessment of thrombotic events in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder in the acute state: the 'Fibrinodynamics' technology. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(11):91-100. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201711711191-100
15. Журавлев Ю.И., Рязанов В.В., Сенько О.В. *«Распознавание». Математические методы. Программная система. Практические применения.* М.: Фазис; 2006.
Zhuravlev YI, Ryazanov VV, Senko OV. *«Recognition». Mathematical methods. Program system. Applications.* M.: Phazis; 2006. (In Russ.).
16. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-276. https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261
17. Баландина А.Н., Кольцова Е.М., Шибеко А.М., Купраш А.Д., Атауллаханов Ф.И. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018;17(4):114-126.
Balandina A.N., Kol'cova E.M., SHibeko A.M., Kuprash A.D., Ataullahanov F.I. Trombodinamika: novyj podhod k diagnostike narushenij sistemy gemostaza. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2018;17(4):114-126.
18. Huo M, Heyvaert M, van den Noortgate W, Onghena P. Permutation tests in the educational and behavioral sciences: A systematic review. *Methodology European Journal of Research Methods for the Behavioral and Social Sciences*. 2014;10:43-59. https://doi.org/10.1027/1614-2241/a000067
19. Kuznetsova AV, Kostomarova IV, Sen'ko OV. Modification of the method of optimal valid partitioning for comparison of patterns related to the occurrence of ischemic stroke in two groups of patients. *Pattern Recognit Image Anal*. 2014;24:114-123. https://doi.org/10.1134/S105466181401009X
20. Cox DR. The regression analysis of binary sequences (with discussion). *J R Stat Soc B*. 1958;20(2):215-242. https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1958.tb00292.x
21. Breiman L. Random Forests. *Machine Learning*. 2001;45(1):5-32. https://doi.org/10.1023/A:1010933404324
22. Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. Chapter 15. Random Forests. *The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction*. 2nd ed. Springer-Verlag. 2009.
23. Mason L, Baxter J, Bartlett PL, Frean M. Boosting Algorithms as Gradient Descent. Solla S.A., Leen T.K., Müller K. (ed.). *Advances in Neural Information Processing Systems*. MIT Press. 1999;12:512-518.
24. Abou-Warda H, Belal NA, El-Sonbaty Y, Darwish S. A Random Forest Model for Mental Disorders Diagnostic Systems. Hassanien A., Shaalan K., Gaber T., Azar A., Tolba M. (eds) Proc. Intern. Conf. Advanced Intelligent Systems and Informatics 2016. *Advances in Intelligent Systems and Computing*. 2017;533:670-380. https://doi.org/10.1007/978-3-319-48308-5_64
25. Cho GC, Yim JY, Choi YY, Ko JM, Lee SH. Review of Machine Learning Algorithms for Diagnosing Mental Illness. *Psychiatry Investigation*. 2019;16(4):262-269. https://doi.org/10.30773/pi.2018.12.21.2
26. Вьюгин В. *Математические основы теории машинного обучения и прогнозирования.* М.: МЦМНО; 2013.
Viugin V. *Mathematical basement of the theory of machine learning and forecasting.* M.: MTsNMO; 2013. (In Russ.).
27. Zhuravlev YI, Kuznetsova AV, Ryazanov VV, et al. The use of pattern recognition methods in tasks of biomedical diagnostics and forecasting. *Pattern Recognit Image Anal*. 2008;18:195-200. https://doi.org/10.1134/S1054661808020028
28. Kuznetsov VA, Senko OV, Kuznetsova AV, Semenova LP, Aleshchenko AV, Gladysheva TB, Ivshina AV. Recognition of fuzzy systems by the method of statistically weighed syndromes and its application to immunohematological characterization of the norm and chronical pathology. *Chemical Physics Reports*. 1996;15(1):87-107.
29. Доровских И.В., Сенько О.В., Чучупал В.Я., Докукин А.А., Кузнецова А.В. Исследование возможности диагностики деменции по сигналам ЭЭГ с помощью методов машинного обучения. *Математическая биология и биоинформатика*. 2019;14(2):543-553.
Dorovskih IV, Senko OV, Chuchupal VYa, Dokukin AA, Kuznetsova AV. On Possibility of Machine Learning Application for Diagnosing Dementia by EEG Signals. *Math Biol and Bioinformatics.* 2019;14(2):543-553. (In Russ.). https://doi.org/10.17537/2019.14.543
30. Wolff J, Gary A, Jung D, et al. Predicting patient outcomes in psychiatric hospitals with routine data: a machine learning approach. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020;20:21. https://doi.org/10.1186/s12911-020-1042-2

Поступила 08.02.2021
Received 08.02.2021
Принята к печати 05.03.2021
Accepted 05.03.2021