

МЕТОД МНОГОСЛОЙНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ В ЗАДАЧЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

*Н. П. Алексеева¹⁻³, А. О. Алексеев¹, П. В. Ананьевская¹, Л. А. Белякова^{1,3}, Д. М. Комлева²,
М. М. Кочерыжкина¹, Е. В. Накацева¹, О. М. Моисеева¹, Д. А. Чуев¹, Б. Б. Бондаренко¹*

¹ ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
математико-механический факультет, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, институт фармакологии им. А. В. Вальдмана,
Санкт-Петербург, Россия

Алексеева Нина Петровна — кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник НИЛ математического моделирования ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» (ФМИЦ им. В. А. Алмазова), доцент кафедры статистического моделирования математико-механического факультета ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» (СПбГУ), заведующая лабораторией биомедицинской статистики института фармакологии им. А. В. Вальдмана, ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»; *Алексеев Андрей Олегович* — кандидат физико-математических наук, научный сотрудник НИЛ математического моделирования ФМИЦ им. В. А. Алмазова; *Ананьевская Полина Валерьевна* — кандидат физико-математических наук, младший научный сотрудник лаборатории сосудистой хирургии ФМИЦ им. В. А. Алмазова; *Белякова Людмила Анатольевна* — кандидат технических наук, научный сотрудник НИЛ математического моделирования ФМИЦ им. В. А. Алмазова, старший научный сотрудник НИЛ биомедицинской статистики ПСПбГМУ им. И. П. Павлова; *Комлева Дарья Михайловна* — студентка математико-механического факультета СПбГУ; *Кочерыжкина Мария Михайловна* — младший научный сотрудник НИЛ математического моделирования ФМИЦ им. В. А. Алмазова; *Моисеева Ольга Михайловна* — доктор медицинских наук, зам. директора Института сердца и сосудов, зав. научно-исследовательским отделом некоронарогенных заболеваний сердца ФМИЦ им. В. А. Алмазова; *Накацева Елена Владимировна* — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИЛ некоронарогенных заболеваний сердца ФМИЦ им. В. А. Алмазова; *Чуев Денис Валерьевич* — врач-хирург отделения сердечно-сосудистой хирургии № 1 ФМИЦ им. В. А. Алмазова; *Бондаренко Борис Борисович* — доктор медицинских наук, профессор, зав. НИЛ профилактической кардиологии ФМИЦ им. В. А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: ninaalexeyeva@mail.ru (Алексеева Нина Петровна).

Резюме

В работе предлагается метод статистической классификации послеоперационных осложнений (постперикардотомный синдром и синдром малого выброса) на основе алгоритма регуляризованного дискриминантного анализа, применяемого последовательно в группах с более предпочтительными классификационными свойствами. Идентификация последних осуществляется перебором элементов множества факторов, расширенного через формальные логические операции, включая действия над полем F_2 . Для финальной классификации индивида усредняются значения всех коинцидентных дискриминантных функций и вычисляется процент их правильной классификации.

Ключевые слова: постперикардотомный синдром, синдром малого выброса, дискриминантный анализ с доопределением, классификация с расслоением.

THE METHOD OF MULTILAYER CLASSIFICATION FOR PREDICTING POSTOPERATIVE COMPLICATIONS

*N. P. Alekseeva¹⁻³, A. O. Andreev¹, P. V. Ananyevskaya¹, L. A. Belyakova¹⁻³, D. M. Komleva²,
M. M. Kocheryzhkina¹, O. M. Moiseeva¹, E. V. Nakatseva¹, D. A. Tchuev¹, B. B. Bondarenko¹*

¹ Federal Almazov Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Federal Almazov Medical Research Centre, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341.
E-mail: ninaalexeyeva@mail.ru (Nina P. Alekseeva, PhD, leading Researcher of Laboratory of mathematical modeling).

Abstract

This article proposes a method of improving the classification of postoperative complications (postpericardiotomic syndrome and low ejection fraction) on the basis of regularized discriminant analysis applied to several sub-groups with more favorable classification properties. Logical operations and finite linear combinations over F_2 in set of factors are used for identification of recent. Prediction is obtained by averaging of co-incident discriminant functions and by frequency of their correct classification.

Keywords: postpericardiotomic syndrome, low ejection fraction, regularized discriminant analysis, classification with stratification.

Статья поступила в редакцию 03.06.14 и принята к печати 10.08.14.

Введение

Задачи классификации и прогнозирования исходов являются самыми распространенными в биометрической практике. В случае выборки, подчиняющихся многомерному нормальному закону распределения, оказывается достаточным применение дискриминантного анализа, а интерпретация дискриминантных функций через корреляции с исходными признаками позволяет выявить наиболее значимые факторы риска. Однако данные далеко не всегда удовлетворяют требованию нормальности, а интересующие факторы чаще носят дискретный характер.

Для того, чтобы прогнозирование было наиболее эффективным, используются разнообразные методы машинного обучения [1]. Это прежде всего метод опорных векторов — Support vector machine (SVM) [2] и различные варианты улучшения [3] классификации: градиентный метод (gradient boosting) [4], адаптивный метод (AdaBoost) [5], бустинг над деревьями решений [6] и другие. В основе этих методов лежит построение классификатора из последовательности или композиции более простых, компенсирующих ошибки друг друга. Наряду с методами машинного обучения по-прежнему находят свое применение при решении классификационных задач статистические регрессионные методы и дискриминантный анализ [7, 8]. Перспективным пред-

ставляется объединение идей машинного обучения с классическими методами. Особенно это важно для анализа данных большой размерности при относительно небольшой численности выборок [9]. К недостаткам применения этих методов следует отнести отсутствие транспарентности (информационной прозрачности) и, как следствие, сложность в интерпретации результатов.

Материалы и методы

Метод, при помощи которого в нашей биометрической практике было решено несколько задач прогнозирования эффекта лечения и послеоперационных осложнений [10, 11], основан на расслоении популяции по наиболее информативным категориальным признакам. Он позволяет не только увеличить вероятность правильной классификации, но и выявить условные факторы риска. Суть метода заключается в представлении данных в виде смеси более однородных популяций с более четко выраженными факторами риска и с достаточно хорошими классификационными показателями. В некоторых случаях этот метод удается реализовать за счет расслоения по известным категориальным признакам [12, 13]. В более сложных ситуациях, например, при прогнозировании постперикардотомного синдрома (ПКТС) или синдрома малого выброса (СМВ), расслоение по известным категориальным признакам оказалось недостаточным, и потребовалось расширение множества факторов при помощи введе-

ния разнообразных логических операций. К ним относятся операции сложения (наличие хотя бы одного из патологических факторов или сочетание нескольких положительных факторов в качестве его противоположности), умножения (сочетание патологических факторов и его противоположность), а также сложение бинарных признаков по модулю два, приводящее к выявлению скрытых признаков — симптомов, отражающих диссоциированность и ассоциированность факторов [10, 14, 15].

В результате пациенты оказываются инцидентными разным количеству популяций, в которых проявляются разнообразные факторы риска. Для большей устойчивости используется регуляризационный¹ алгоритм дискриминантного анализа [9]. На выходе получаются две характеристики: средние значения регуляризованной дискриминантной функции (РДФ), равной разности апостериорных² вероятностей возникновения и невозникновения осложнения, а также процент положительных РДФ, который при значении больше 50% указывает на наличие осложнения, а при значении меньше 50% на его отсутствие. Компьютерная реализация метода была осуществлена в среде R. К управляющим параметрам относятся предельный размер подгрупп и пороги правильной классификации.

Условные факторы риска возникновения ПКТС

Постперикардотомный синдром (ПКТС) — одно из частых послеоперационных осложнений в кардиохирургической практике. Несмотря на широкую распространенность данной патологии и многочисленность исследований, посвященных изучению механизмов ее развития, до сих пор нет четких представлений о том, какие факторы влияют на развитие ПКТС. Известно, что ПКТС увеличивает время пребывания пациента в стационаре, нередко требует повторных госпитализаций в случае поздней манифестации заболевания или его рецидивирующего течения. Кроме того, ПКТС может сопровождаться возникновением таких грозных состояний, как тампонада сердца или преждевременная окклюзия анастомоза при аортокоронарном шунтировании

¹ В основе метода лежит параметризация соотношений между внутригрупповыми и межгрупповыми дисперсиями, за счет чего достигается устойчивость в обращении ковариационной матрицы и коэффициентов дискриминантной функции соответственно. Метод рекомендуется в ситуации, когда внутри популяции значения некоторого признака оказываются одинаковыми.

² Условная вероятность отнесения наблюдения к той или иной популяции на основе наблюдений называется апостериорной, то есть полученной в результате опыта.

Таблица 1
СПИСОК ПРИЗНАКОВ ДЛЯ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПКТС

Дооперационные характеристики	
1	Возраст
2	Курение
3	Индекс массы тела
4	Скорость оседания эритроцитов
5	Международное Нормализованное Отношение (МНО)
6	Фракция выброса
7	Функциональный класс ХСН не ниже второго
8	Третий или четвертый функциональный класс ХСН
9	Вирусная инфекция
10	Сахарный диабет
11	Тромбоэмболия легочной артерии
12	Гипертоническая болезнь (ГБ)
13	Легочная гипертензия
14	Очаги хронической инфекции
15	Сердечно-сосудистые события (инфаркты, инсульты) в ближайшем предоперационном периоде
Наличие сопутствующего аутоиммунного заболевания	
1	Наличие в анамнезе аллергических заболеваний
Интраоперационные характеристики	
1	Поздняя отмена дезагрегантной терапии перед операцией
2	Длительность экстракорпорального кровообращения (ЭКК)
3	Длительность реперфузии
4	Длительность кардиopleгии
5	Использование артериального шунта
6	Длительность дренирования раны
Послеоперационные характеристики	
1	Электроимпульсная терапия (ЭИТ)
2	Нарушения ритма
3	Применение антикоагулянтной терапии
4	Лейкоцитоз в первые сутки после операции
5	Лейкоцитоз через неделю после операции
6	Сердечно-сосудистая недостаточность
7	Гипергликемия
8	Застойные явления в легких
9	Синдром одышки кардиальной или легочной природы
10	Инфекционные осложнения
11	Анемия (уровень гемоглобина меньше 100)
12	Вазоплегия

(АКШ). Признаки, использованные для прогнозирования ПКТС, перечислены в таблице 1.

В качестве тестового массива рассмотрена группа из 122 мужчин и 35 женщин, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ). Всем пациентам в рамках одной госпитализации была выполнена коронарография. Риск развития ПКТС у мужчин составил 64%, у женщин — 57%.

При использовании дискриминантного анализа в общей группе для прогнозирования ПКТС по основным факторам риска (курение, гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет) правильно классифицируются только 63% больных. В то же время точность правильной классификации у женщин достигает 95% по всему набору признаков, а по наиболее значимым факторам риска — индекс массы тела, ГБ, гипергликемия, аутоиммунные заболевания — 77%. У мужчин выделяется только один общий значимый фактор риска — ГБ, по которому ПКТС прогнозируется с вероятностью 0,64. Из выборки исключены пациенты, у которых применялся запрещенный в настоящее время трасилол, и еще пять человек, характеристики которых требуют отдельного рассмотрения. Таким образом, осталось 102 пациента, из которых 94 были отнесены к обучающей, а 8 — к контрольной, или так называемой bootstrap-выборке.

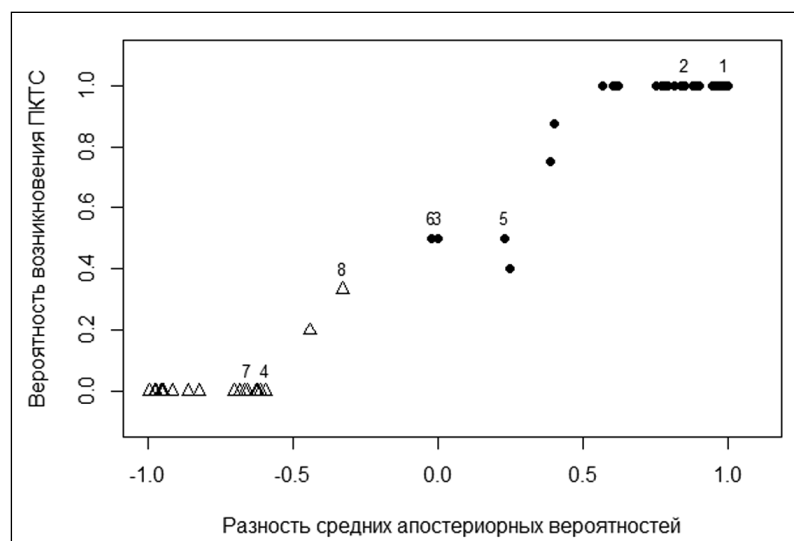
Отражением выявленных прогностических возможностей является рисунок 1, на котором показано разделение больных с ПКТС и без него. Номерами отмечены больные из контрольной группы.

В итоге было выявлено 9 локальных дискриминантных функций, построенных при выделении подгруппы больных численностью от 26 до 51, внутри которых процент правильной классификации

оказался больше 0,98. Четыре из них допускают четкую интерпретацию, поскольку расслоение основано на комбинации логических операций. Например, в группе из 26 человек, у которых в раннем послеоперационном периоде отсутствовали проявления сердечно-сосудистой недостаточности и инфекционные осложнения, не использовались антикоагулянты, основными факторами риска возникновения ПКТС были возраст, наличие ГБ, анемии и нарушения ритма в раннем послеоперационном периоде. В группе из 28 человек, у которых отсутствовали сердечно-сосудистые события в предоперационном периоде, синдром одышки и вазоплегии в раннем послеоперационном периоде, факторами риска возникновения ПКТС оказались ГБ, длительность экстракорпорального кровообращения, нарушения ритма в раннем послеоперационном периоде и послеоперационная антикоагулянтная терапия. В группе из 26 человек, у которых не было сахарного диабета, анемии и вазоплегии в раннем послеоперационном периоде, факторами риска оказались возраст, ГБ и сердечно-сосудистые события в предоперационном периоде. В группе из 30 человек с поздней отменой дезагрегантной терапии и тяжестью хронической сердечной недостаточности (ХСН) не ниже второго функционального класса основным фактором риска стал сахарный диабет.

В условиях выполненного расслоения по симптомам, объясняемым ассоциированностью признаков, получены группы большего размера и с улучшенными классификационными свойствами. Однако интерпретация результатов в данной ситуации оказалась более сложной. Так, с вероятностью 0,98 классифицируется ПКТС в группе из 46 больных, у которых ассоциированы признаки,

Рисунок 1. Двухмерная диаграмма разности между апостериорными вероятностями отнесения к популяции с ПКТС (обозначены точками) и без него (обозначены треугольниками), а также оценки вероятности отнесения больного к группе риска возникновения ПКТС



характеризующие предоперационный статус (курение и ГБ), и уровень гликемии в послеоперационном периоде. Эти три фактора риска если и встречаются, то попарно. Большую часть образуют больные с ГБ, которые или курят, или в послеоперационном периоде у них регистрировалась гипергликемия. Классификация больных с вероятным развитием ПКТС в этой группе обеспечивается наличием в предоперационном периоде ГБ, сахарного диабета, анемии, курения и сердечно-сосудистых осложнений. Например, ПКТС классифицируется в группе 44 человек, у которых диссоциированы следующие признаки: сердечно-сосудистые события в предоперационном периоде, курение и анемия. Все эти признаки встречаются либо по отдельности, либо все три одновременно, но не попарно. Основными факторами риска в этой группе оказались сахарный диабет, ГБ, длительность экстракорпорального кровообращения (ЭКК) и реперфузии. В группе 50 человек с диссоциацией признаков ГБ, курения и вазоплегии в раннем послеоперационном периоде факторами риска оказываются длительность ЭКК и ГБ. Высокий процент правильной классификации установлен также в группе из 51 человека с изолированной встречаемостью в послеоперационном периоде гипергликемии, вазоплегии и застойных явлений в легких с факторами риска в виде наличия сахарного диабета или повышения уровня глюкозы в сыворотке крови в послеоперационном периоде, а также большей длительности дренирования раны. При изолированной встречаемости в раннем послеоперационном периоде гипергликемии, вазоплегии и инфекционного процесса основными факторами риска были ГБ, возраст и длительность дренирования раны.

Этих девяти групп оказалось достаточно для того, чтобы охватить практически всех больных за исключением одного, который не вошел ни в одну. Все 8 больных из контрольной группы — 5 с ПКТС и 3 без ПКТС — классифицированы верно (Рис. 1).

Условные факторы риска возникновения синдрома малого выброса

Признаки, по которым осуществляется прогнозирование синдрома малого выброса (СМВ) у 112 больных, представлены в таблице 2. Полученные результаты отражены на Рисунках 2 и 3, где, по аналогии с Рисунком 1, черными точками обозначены больные с СМВ, а треугольниками — без СМВ. Для построения диаграмм использованы значения дискриминантных функций, усредненных по расслоению в результате использования логических операций (Дискриминантная функция 1),

Таблица 2

СПИСОК ПРИЗНАКОВ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СМВ

Дооперационные характеристики	
1	Возраст
2	Пол
3	Курение
4	Избыточный вес
5	Гипертоническая болезнь (ГБ)
6	ОНМК в анамнезе
7	Атеросклероз коронарных артерий
8	Периферический атеросклероз
9	Сахарный диабет
10	Стенокардия высокого функционального класса (III и IV ФК)
11	Стенокардия напряжения II ФК
12	Количество инфарктов миокарда в анамнезе
13	Конечно-диастолический размер левого желудочка (мм)
14	Размеры левого предсердия (мм)
15	Фракция выброса левого желудочка
16	Предсердная экстрасистолия
17	Желудочковая экстрасистолия
18	Фибрилляция предсердий
19	Нарушение атриовентрикулярного проведения (0 — нет; 1 — I т.; 2 — II т.; 3 — III т.)
20	Кальциноз внутрисердечных структур
21	Стеноз аортального клапана
22	Стеноз митрального клапана
23	Максимальный градиент на аортальном клапане
24	Аортальная регургитация (0 — нет; 1 — I ст.; 2 — II ст.; 3 — III ст.)
25	Митральная регургитация (0 — нет; 1 — I ст.; 2 — II ст.; 3 — III ст.)
26	Стеноз ствола LCA (0 — нет; 1—51–75%; 2 — от 75%; 3 — окклюзия)
27	Стеноз LAD (0 — нет; 1—51–75%; 2 — от 75%; 3 — окклюзия)
28	Стеноз LCx (0 — нет; 1—51–75%; 2 — от 75%; 3 — окклюзия)
29	Стеноз RCA (0 — нет; 1—51–75%; 2 — от 75%; 3 — окклюзия)
30	Использование антикоагулянтов в качестве лечебных препаратов
Интраоперационные характеристики	
1	Время экстракорпорального кровообращения (ЭКК)
2	Время аноксии
3	Венозное шунтирование
4	Использование лучевой артерии в качестве шунта
5	Секвенциальное шунтирование
6	Введения кардиоплегических растворов (0 — анте-ретроградное; 1 — ретроградное)
7	Количество сеансов кардиopleгии
8	Использование внутренней грудной артерии в качестве шунта
9	Количество дистальных анастомозов

Рисунок 2. Классификация больных с СМВ и без него по полному набору признаков

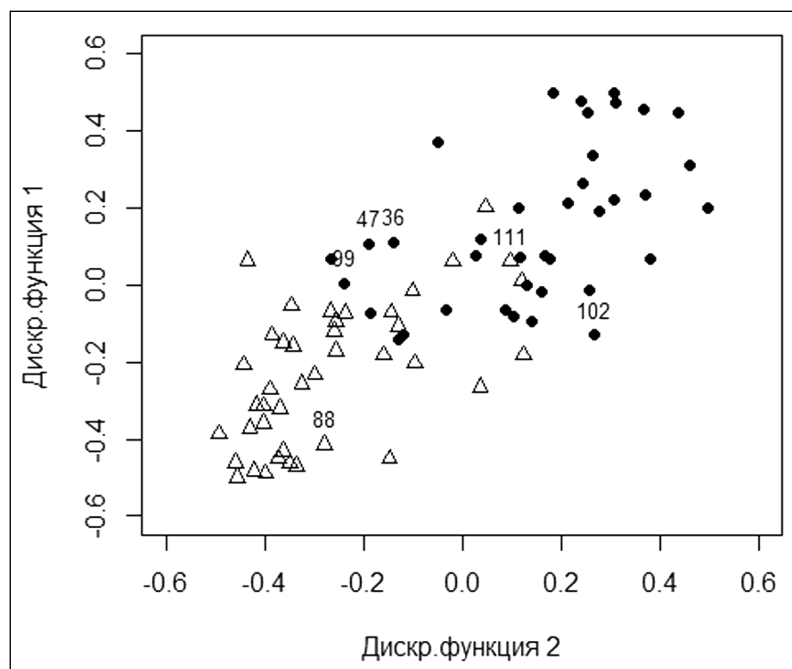
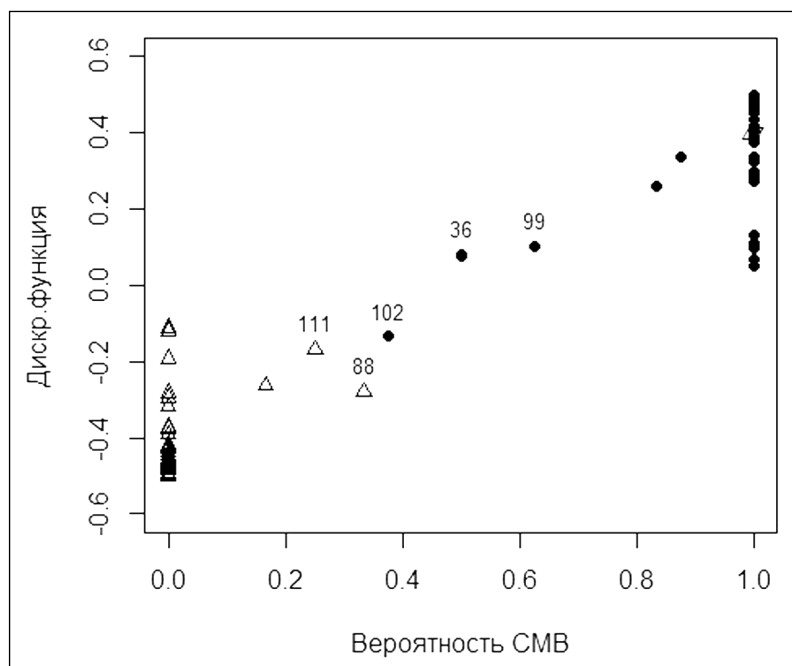


Рисунок 3. Классификация больных с СМВ и без него по наиболее значимому набору признаков



отдельно симптомов (Дискриминантная функция 2) и по всем возможным расслоениям (Дискриминантная функция). Вероятность возникновения СМВ для каждого больного оценивается как доля дискриминантных функций, по которым осуществлена правильная классификация. Всего подгрупп размерности от 30 до 50, в которых вероятность правильной классификации выше 0,98, было выделено 19. Ниже приводятся клинические интерпретации некоторых из них.

В группе из 40 человек, у которых или имелся

сахарный диабет, или регистрировалась фибрилляция предсердий, СМВ наблюдался у 15 человек. Факторами риска выступили ГБ, избыточная масса тела, увеличение размеров левых камер сердца, стеноз передней межжелудочковой артерии (LAD) и нарушение атриовентрикулярного проведения. В группе из 35 больных, у которых или имела место фибрилляция предсердий, или в качестве кондукта использовалась лучевая артерия, СМВ наблюдался у 17 человек с факторами риска в виде увеличения конечно-диастолического размера левого желу-

дочка, стеноза правой коронарной артерии (RCA), нарушения мозгового кровообращения или периферического атеросклероза в анамнезе, применения антикоагулянтов. В группе из 37 больных, у которых или наблюдалась стенокардия высокого функционального класса, или применялась лучевая артерия, или проведено секвенциальное шунтирование, СМВ встречался у 19 больных с факторами риска в виде инфаркта миокарда в анамнезе, стенозов LAD и RCA, увеличения количества дистальных анастомозов. В группе из 37 больных, у которых имел место или атеросклероз брахиоцефальных артерий, или нарушения ритма по типу экстрасистолии, СМВ наблюдался с вероятностью 0,39 с такими факторами риска, как нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, стеноз RCA, нарушение атриовентрикулярного проведения, увеличение количества дистальных анастомозов и маммакоронарное шунтирование. В группе больных (41 чел.), у которых в анамнезе имели место или периферический атеросклероз, или фибрилляция предсердий, или использование в качестве кондуита лучевой артерии, фактором риска возникновения СМВ у 20 больных оказались стенокардия высокого функционального класса, аортальная регургитация и секвенциальное шунтирование.

При расслоении по симптомам интерпретация более сложная. Рассмотрим, например, группу из 44 больных, в которой СМВ прогнозируется с достаточно хорошей точностью по факторам риска: курение, избыточный вес, желудочковая экстрасистолия, митральная регургитация. Эта группа характеризуется ассоциированностью признаков: ГБ, атеросклероз брахиоцефальных артерий и фибрилляция предсердий, то есть либо все эти факторы отсутствуют (18 человек с 38-процентной вероятностью возникновения СМВ), либо встречаются парным образом (11 человек с наличием атеросклероза брахиоцефальных артерий и ГБ, 13 человек с сочетанием фибрилляции предсердий и ГБ и 2 человека с сочетанием фибрилляции предсердий и атеросклероза брахиоцефальных артерий). Вероятности возникновения СМВ равны 0,18, 0,54 и 0 соответственно. При изолированной встречаемости стенокардии высокого функционального класса, сахарного диабета и фибрилляции предсердий выделяется группа ($n = 41$) с вероятностью возникновения СМВ 0,41, с факторами риска: стенозы LAD, RCA и митральная регургитация. При изолированной встречаемости таких факторов, как курение, использование внутренней грудной артерии в качестве шунта и секвенциальное шунтирование в группе из 48 человек факторами риска служат инфаркт миокарда в анамнезе, перифери-

ческий атеросклероз, фибрилляция предсердий и использование лучевой артерии.

Аналогичные результаты получены при использовании несколько иной стратегии расслоения, которая заключается не в поиске небольшого количества хорошо интерпретируемых групп, а в увеличении числа вариантов стратификации. Случайным образом была отобрана обучающая выборка из 90 человек, в результате чего была увеличена контрольная группа до 22 человек. При использовании регуляризованного дискриминантного анализа внутри 83 групп, дифференцируемых по симптомам (линейным комбинациям над полем F_2) из 22 только двое пациентов с СМВ оказались в промежуточной зоне классификации. У 8 человек СМВ был ожидаем, но не развился, остальные 12 человек были классифицированы верно.

Заключение

Таким образом, представленные данные подтверждают возможности и перспективность комбинаторного расслоения популяции пациентов для увеличения точности прогнозирования послеоперационных осложнений и выявления разнообразных факторов риска. В отличие от большинства технических средств улучшения классификации с обучением симптомно-синдромальный подход расслоения популяции больных является для большинства врачей и биологов органичным, поскольку традиционно используется в основе диагностического процесса. При этом оказывается возможной интерпретация классифицирующих функций с последующим отбором специфических факторов риска. Осуществляемый при помощи вычислительной техники перебор наиболее значимых для прогнозирования комбинаций позволяет учесть большое количество факторов и расставить нужные акценты в многообразии их клинических проявлений.

Литература

1. Cleophas T. J., Zwinderman A. H. Machine Learning in Medicine. — 2013. — XV. — 265 p.
2. Kun Zh., Ying-Jie T., Nai-Yang D. Robust Unsupervised and Semi-supervised Bounded nu -Support Vector Machines // Advances in Neural Networks. Lecture Notes in Computer Science. — 2009. — Vol. 5552. — P. 312–321.
3. Schapire R. E., Freund Y. Boosting: Foundations and Algorithms. Adaptive Computation and Machine Learning series. — MIT Press, 2012.
4. Friedman J. H. Stochastic gradient boosting // Comput. Stat. Data Anal. — 2002. — Vol. 38, № 4. — P. 367–378.
5. Friedman J., Hastie T., Tibshirani R. Additive logistic regression: a statistical view of boosting // Ann. of Stat. — 2000. — Vol. 28, № 2. — P. 337–407.
6. Roe B. P., Yang H. J., Zhu J. et al. Boosted decision trees as an alternative to artificial neural networks for

particle identification // Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment. — 2005. — Vol. 543, Issue 2–3. — P. 577–584.

7. *Zhu J., Hastie T.* Classification of gene microarrays by penalized logistic regression // *Biostat.* — 2004. — Vol. 5, № 3. — P. 427–443.

8. *Asafu-Adjei J.K., Sampson A.R., Sweet R.A., Lewis D.A.* Adjusting for matching and covariates in linear discriminant analysis // *Biostatistics.* — 2013. — Vol. 14, № 4. — P. 779–791.

9. *Guo Y., Hastie T., Tibshirani R.* Regularized linear discriminant analysis and its application in microarrays // *Biostatistics.* — 2007. — Vol. 8, № 1. — P. 86–100. — Epub: 2006, Apr 7.

10. *Алексеева Н. П.* Анализ медико-биологических систем. Реципрокность, эргодичность, синонимия. — Санкт-Петербург: Издательство Санкт-Петербургского университета, 2012. — 184 с.

11. *Алексеева Н. П., Иванова Е. П., Бондаренко Б. Б. и др.* О способе улучшения прогнозирования вазоспазма лучевой артерии на основе симптомного расслоения популяций. // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,* — 2009. — Т. XV, № 4. — С. 59–62.

12. *Елькин А. В., Титаренко О. Т., Алексеева Н. П. и др.* Оценка риска послеоперационных осложнений у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* — 2009. — № 5. — С. 31–34.

13. *Титаренко О. Т., Эсмедяева Д. С., Алексеева Н. П. и др.* Сравнительная ценность биохимических маркеров клеточного иммунитета в диагностике туберкулезного плеврита // *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2010. — № 1. — С. 46–49.

14. *Алексеева Н. П., Алексеев А. О., Бондаренко Б. Б.* Симптомно-синдромальный подход в исследовании информативности комплекса категориальных признаков // *Артериальная гипертензия.* — 2008. — Т. 14, № 1. — С. 25.

15. *Алексеева Н. П., Конради А. О., Бондаренко Б. Б.* Симптомный анализ в исследовании долгосрочного клинического прогноза // *Артериальная гипертензия.* — 2008. — Т. 14, № 1. — С. 38–43.