ЛЕКЦИЯ

LECTURE

УДК [616.12-089]
DOI: https://doi.org/10.17816/MAJ35252

# SAS ENTERPRISE GUIDE 6.1: ЛИНЕЙНАЯ РЕГРЕССИЯ

*Н.С. Буненков[1], В.В. Комок[1], В.А. Бобыльков[1], Н.В. Грудинин[2], Г.Ф. Буненкова[1], О.А. Гриненко[1], А.С. Немков[1]*

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;
[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Для цитирования: Буненков Н.С., Комок В.В., Бобыльков В.А., Грудинин Н.В., Буненкова Г.Ф., Гриненко О.А., Немков А.С. SAS Enterprise Guide 6.1: линейная регрессия // Медицинский академический журнал. – 2020. – Т. 20. – № 4. – С. 69–79. https://doi.org/10.17816/MAJ35252

Поступила: 21.07.2020 Одобрена: 07.10.2020 Принята: 14.12.2020

***Цель*** — разработать алгоритм прогнозирования повышения концентрации тропонина I на 3-й день после коронарного шунтирования с искусственным кровообращением в зависимости от концентрации тропонина I на 1-й день после операции.

***Задачи*** — оценить характер распределения исследуемых переменных, выбрать адекватную прогностическую модель, оценить точность построенной модели в программном пакете SAS Enterprise Guide 6.1.

***Материалы и методы.*** В проспективное нерандомизированное исследование AMIRI — CABG (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03050489), проведенное в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с 2016 по 2019 г., включено 336 пациентов с показаниями к коронарному шунтированию. Для разработки алгоритма отобрана группа пациентов после коронарного шунтирования с искусственным кровообращением ($n = 128$). Создана база данных, в которую внесены концентрации тропонина I на 1-й и 3-й день после коронарного шунтирования. Определен характер распределения исследуемых переменных, для построения прогностической модели выбрана линейная регрессия, оценена ее точность.

***Результаты.*** В программном пакете SAS Enterprise Guide 6.1 реализован алгоритм прогнозирования повреждения миокарда на 3-й день после коронарного шунтирования с искусственным кровообращением в зависимости от концентрации тропонина I на 1-й день после операции с помощью линейной регрессии.

***Заключение.*** Алгоритм построения линейной регрессии, разработанный в SAS Enterprise Guide 6.1, может использоваться для обработки данных научного исследования.

**Ключевые слова:** SAS Enterprise Guide; линейная регрессия; устойчивая регрессия.

# SAS ENTERPRISE GUIDE 6.1: LINEAR REGRESSION

*N.S. Bunenkov[1], V.V. Komok[1], V.A. Bobilkov[1], N.V. Grudinin[2], G.F. Bunenkova[1], O.A. Grinenko[1], A.S. Nemkov[1]*

[1] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

For citation: Bunenkov NS, Komok VV, Bobilkov VA, Grudinin NV, Bunenkova GF, Grinenko OA, Nemkov AS. SAS Enterprise Guide 6.1: Linear regression. *Medical Academic Journal.* 2020;20(4):69-79. https://doi.org/10.17816/MAJ35252

Received: July 21, 2020 Revised: October 7, 2020 Accepted: December 14, 2020

***Objective:*** to develop algorithm of prediction of troponin I elevation 3rd day postoperatively depending on troponin I level on 1st after on-pump coronary artery bypass grafting using SAS Enterprise Guide 6.1 software.

***Materials and methods.*** Data collection was performed according to prospective non-randomized clinical trial AMIRI — CABG in Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia between 2016-2019 years with 336 patients with indications to coronary artery bypass grafting. Algorithm was developed for on-pump group ($n = 128$). There is database which include following information: troponin I level 1st and 3rd days postoperatively. There was determined distribution of variables and linear regression was used for predicting model construction and its precision was estimated as well.

***Results.*** There was developed algorithm of prediction of myocardial damage after on-pump coronary artery bypass grafting with linear regression model using SAS Enterprise Guide 6.1 software.

***Conclusion.*** Presented algorithm of linear regression allows to compare independent groups for nominal data.

**Keywords:** SAS Enterprise Guide; linear regression; robust regression.

## Введение

При выполнении научных исследований может возникать необходимость предсказания значения какого-либо показателя в зависимости от концентрации того или иного лабораторного маркера [6, 8–10]. Одним из возможных подходов для решения такого рода задач может быть построение линейной регрессии с использованием SAS Enterprise Guide 6.1 [4].

**Цель** работы состояла в разработке алгоритма прогнозирования повреждения миокарда на 3-й день после коронарного шунтирования с искусственным кровообращением в зависимости от концентрации тропонина I на 1-й день после операции.

Задачи включали разработку алгоритма оценки характера распределения исследуемых переменных, выбор адекватной прогностической модели, оценку точность построенной модели в программном пакете SAS Enterprise Guide 6.1.

## Материалы и методы

В проспективное нерандомизированное исследование AMIRI — CABG в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с 2016 по 2019 г. включено 336 пациентов с показаниями к коронарному шунтированию. Пациенты распределены на три независимые группы наблюдения. Исходная тяжесть состояния пациентов была сопоставима по группам наблюдения, группы сравнивали с использованием SAS Enterprise Guide 6.1 [3]. Создана база данных, в которую внесены показатели концентрации тропонина I на 1-й и 3-й день после коронарного шунтирования. Для разработки алгоритма отобрана группа пациентов после коронарного шунтирования с искусственным кровообращением ($n = 128$). Определен характер распределения исследуемых переменных, для построения прогностической модели выбрана линейная регрессия, оценена ее точность.

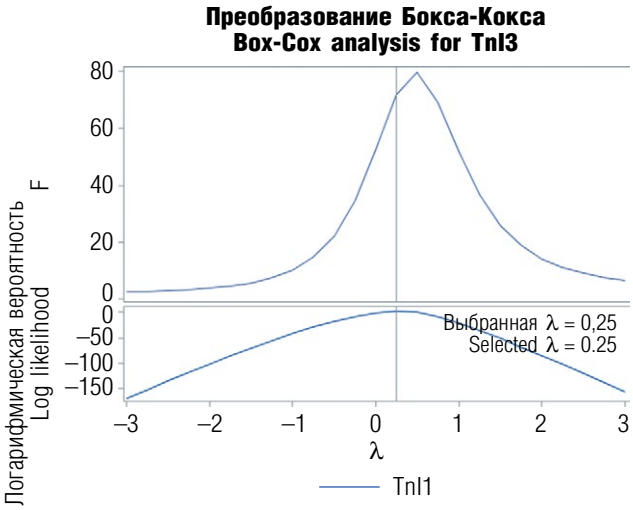



**Рис. 1.** Бокс-Кокс-преобразование

**Fig. 1.** Box-Cox transformation

## Результаты и их обсуждение

В программном комплексе SAS Enterprise Guide 6.1 реализован алгоритм линейной регрессии. Линейная регрессия представляет собой математическую модель линейной взаимосвязи двух переменных, позволяющую предсказывать значения одной переменной по значениям другой.

Ранее было показано, как загрузить базу данных из файла Excel в SAS [5].

На первом этапе с целью выбора построения прогностической модели был оценен характер распределения исследуемых переменных (TnI1 — тропонин I на 1-й день, TnI3 — тропонин I на 3-й день).

```
DATA TRIALDATA;
  SET WORK.'20_06_2019 work1'n;
RUN;
TITLE 'Тест на нормальность';
PROC UNIVARIATE DATA=TRIALDATA
normaltest;
  WHERE CPBType=2; /* Выбираем группу
коронарного шунтирования с искусствен-
ным кровообращением */
  VAR LGTnI1 LGTnI3;
RUN;
```

Подробное описание алгоритма проверки нормальности распределения исследуемых переменных и интерпретации статистических критериев представлено ранее [5]. Критерии Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка показали, что распределение переменных TnI1 и TnI3 отличается от нормального ($p < 0{,}05$).

Для приведения распределения TnI1 и TnI3 к нормальному использовали Бокс-Кокс-преобразование.

```
proc transreg details data=TRIALDATA
ss2 plots=(transformation(dependent)
obp);
WHERE CPBType=2; /* Выбираем группу
коронарного шунтирования с искусствен-
ным кровообращением */
model BoxCox(TnI3) = identity(TnI1);
run;
```

На представленном графике $\lambda = 0{,}25$ (рис. 1), что говорит о возможности получения нормального распределения переменных TnI1 и TnI3 с помощью возведения в степень 0,25.

Исходя из правила, представленного в табл. 1, переменные TnI1 и TnI3 преобразовывали следующим образом.

*Таблица 1 / Table 1*

**Преобразование переменной в зависимости от λ**
**Variable transformation depending on λ**

| λ | Преобразование |
|---|---|
| ≠0 | $\frac{x^{\lambda}-1}{\lambda}$ |
| 0 | $lnx$ |

```
DATA TRIALDATA;
   SET WORK.'20_06_2019 work1'n;
   LGTnIPreOp=log(TnIPreOp);   /* концен-
трация тропонина перед операцией */
 LGTnIEndOp=log(TnIEndOp); /* концентра-
ция тропонина I после операции */
TRTnI1=((TnI1)**0.25-1)/0.25;/* концен-
трация тропонина I на 1-й день после
операции (Бокс-Кокс-преобразование) —
возведение в степень 0,25 */
   LGTnI2=log(TnI2); /* концентрация тро-
понина I на 2-й день после операции */
TRTnI3=TRTnI1=((TnI2)**0.25-1)/0.25;
/* концентрация тропонина I на 3-й день
после операции Бокс-Кокс-преобразование
— возведение в степень 0,25 */
   LGTnI4=log(TnI4); /* концентрация тро-
понина I на 4-й день после операции */
   LGTnI5=log(TnI5); /* концентрация тро-
понина I на 5-й день после операции */
RUN;
```

С целью оценки наличия линейной связи между исследуемыми переменными строили скатерограмму (рис. 2).

Точки на рис. 2 располагаются таким образом, что можно провести воображаемую прямую, что говорит о наличии линейной связи исследуемых переменных. Следовательно, можно приступить к построению линейной регрессии, для чего использовали следующий код.

```
PROC REG DATA=TRIALDATA outest=parms
plots=all;
   WHERE CPBType=2;  /* Выбираем группу
коронарного шунтирования без искусствен-
ного кровообращения */
MODEL TRTnI3=TRTnI1/CLB STB CLI CLM
COLLIN VIF TOL DW SPEC HCC WHITE
HCCMETHOD=0 INFLUENCE R LACKFIT;
   output out=reg_res r=res; /* сохраним
остатки для их последующего анализа */
RUN;
```

Графический результат построения регрессии представлен на рис. 3.

На рис. 3 представлены характеристики регрессии: коэффициент детерминации $R^2 = 0{,}66$, что является хорошим показателем. Для построения линейной регрессии учитывали 35 наблюдений, остальные наблюдения не использовали, так как в случае отсутствия хотя бы одного наблюдения в паре SAS исключает его из расчетов.

Оценивали также квадратный корень из среднеквадратической ошибки (RMSE): чем меньше его значение, тем лучше (рис. 4).

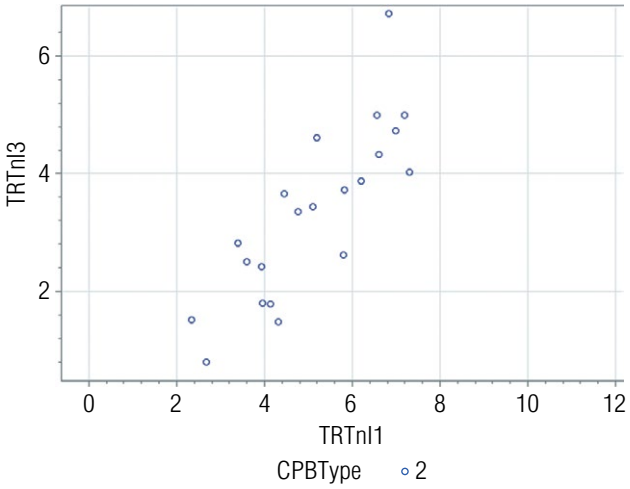



**Рис. 2.** Скаттерограмма переменных TRTnI1 и TRTnI3

**Fig. 2.** Scatter plot for TRTnI1 и TRTnI3

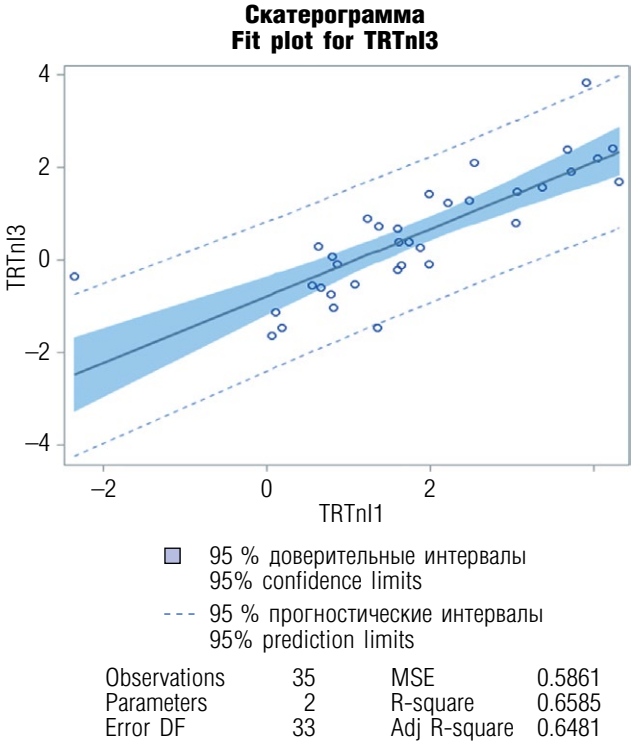



**Рис. 3.** Линейная регрессия зависимости концентрации тропонина I на 3-й день после коронарного шунтирования (TRTnI3) от концентрации тропонина I на 1-й день после операции (TRTnI1). Observations — количество наблюдений, которые использовали для построения линейной регрессии; Parameters — количество коэффициентов регрессии; Error DF — степень свободы ошибки; MSE — среднеквадратическая ошибка; R-square — $R^2$ (коэффициент детерминации); Adj R-Square — скорректированный коэффициент детерминации

**Fig. 3.** Linear regression for relation of troponin I 3rd day after coronary artery bypass grafting (TRTnI3) and troponin I 1st day after coronary artery bypass grafting (TRTnI1). Observations — number of observations; Parameters — number of coefficients; Error DF — error freedom degree; MSE — mean squared error; R-square — coefficient of determination; Adj R-Square — adjusted coefficient of determination

**Линейная регрессия**

The REG Procedure
Model: MODEL1
Dependent Variable: TRTnI3

| | |
|---|---|
| Number of Observations Read | 128 |
| Number of Observations Used | 35 |
| Number of Observations with Missing Values | 93 |

Analysis of Variance

| Source | DF | Sum of Squares | Mean Square | F Value | Pr > F |
|---|---|---|---|---|---|
| Model | 1 | 37.28492 | 37.28492 | 63.62 | <.0001 |
| Error | 33 | 19.34009 | 0.58606 | | |
| Lack of Fit | 32 | 18.93166 | 0.59161 | 1.45 | 0.5878 |
| Pure Error | 1 | 0.40843 | 0.40843 | | |
| Corrected Total | 34 | 56.62501 | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Root MSE | 0.76555 | R-Square | 0.6585 |
| Dependent Mean | 0.50546 | Adj R-Sq | 0.6481 |
| Coeff Var | 151.45654 | | |

Parameter Estimates

| Variable | DF | Parameter Estimate | Standard Error | t Value | Pr > \|t\| | Heteroscedasticity Consistent Standard Error | t Value | Pr > \|t\| | Standardized Estimate | Tolerance | Variance Inflation | 95% Confidence Limits | | Heteroscedasticity Consistent 95% Confidence Limits | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intercept | 1 | -0.79878 | 0.20852 | -3.83 | 0.0005 | 0.32358 | -2.47 | 0.0189 | 0 | . | 0 | -1.22302 | -0.37453 | -1.45711 | -0.14045 |
| TRTnI1 | 1 | 0.72460 | 0.09085 | 7.98 | <.0001 | 0.14386 | 5.04 | <.0001 | 0.81145 | 1.00000 | 1.00000 | 0.53977 | 0.90943 | 0.43191 | 1.01729 |

Collinearity Diagnostics

| Number | Eigenvalue | Condition Index | Proportion of Variation Intercept | TRTnI1 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 1.78416 | 1.00000 | 0.10792 | 0.10792 |
| 2 | 0.21584 | 2.87510 | 0.89208 | 0.89208 |

**Рис. 4.** Параметры линейной регрессии зависимости концентрации тропонина I на 3-й день после коронарного шунтирования от концентрации тропонина I на 1-й день после операции

**Fig. 4.** Linear regression parameters for relation of troponin I 3rd day after coronary artery bypass grafting (TRTnI3) and troponin I 1st day after coronary artery bypass grafting (TRTnI1)

Оценивали гомоскедастичность остатков (постоянство дисперсии остатков). На рис. 4 в разделе Heteroscedasticity Consistent $p < 0{,}05$ (нулевую гипотезу о гомоскедастичности остатков следует отвергнуть) для коэффициентов регрессии, что говорит о наличии гетероскедастичности (дисперсия остатков непостоянна). Таким образом, полученная модель линейной регрессии с рассчитанными коэффициентами может быть недостаточно точной. SAS позволяет рассчитать коэффициенты регрессии с поправкой на гетероскедастичность. Ниже представлен код, позволяющий это сделать.

Еще одним показателем качества регрессии является критерий Durbin-Watson (нулевая гипотеза: отсутствует автокорреляция остатков), который приближается к оптимальному значению 2 (рис. 5).

Расстояние Кука (Cook's D показывает наличие выбросов) должно быть примерно одинаковым и менее 2, что свидетельствует о хорошем качестве построенной модели (рис. 6).

В данном случае расстояние Кука неодинаково и превышает 2, что говорит о погрешности рассчитанных коэффициентов регрессии.

Распределение остатков соответствовало характеру нормального (рис. 7).

Помимо визуальной оценки характера распределения остатков были рассчитаны критерии Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка.

```
PROC UNIVARIATE DATA=reg_res NORMAL PLOT;
  VAR  res;
RUN;
```

Остатки носили нормальный характер распределения, так как критерии Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка были значимы ($p > 0{,}05$) (рис. 8).

Collinearity Diagnostics

| Number | Eigenvalue | Condition Index | Proportion of Variation Intercept | TRTnI1 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 1.78416 | 1.00000 | 0.10792 | 0.10792 |
| 2 | 0.21584 | 2.87510 | 0.89208 | 0.89208 |

**Линейная регрессия**

The REG Procedure
Model: MODEL1
Dependent Variable: TRTnI3

Test of First and Second Moment Specification

| DF | Chi-Square | Pr > ChiSq |
|---|---|---|
| 2 | 1.18 | 0.5535 |

| | |
|---|---|
| Durbin-Watson D | 1.567 |
| Number of Observations | 35 |
| 1st Order Autocorrelation | 0.198 |

**Рис. 5.** Критерий Durbin-Watson для построенной линейной регрессии

**Fig. 5.** Durbin-Watson statistic for linear regression

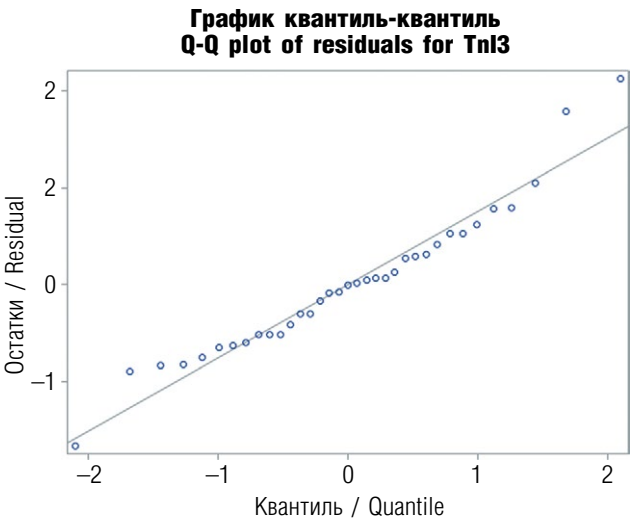
| Obs | Dependent Variable | Predicted Value | Std Error Mean Predict | 95% CL Mean | | 95% CL Predict | | Std Error Residual | Student Residual | -2-1 0 1 2 | Cook's D | RStudent | Hat Diag H | Cov Ratio | DFFITS | DFBETAS Intercept | DFBETAS TRTnl1 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | . | -0.1513 | 0.1534 | -0.4634 | 0.1607 | -1.7398 | 1.4371 | . | . | . | | . | . | 0.0401 | . | . | . |
| . | 2 | 0.2794 | -0.3400 | 0.1673 | -0.6803 | 0.000332 | -1.9342 | 1.2543 | 0.6193 | 0.747 | 0.829 | \| \|* \| | 0.017 | 0.8250 | 0.0477 | 1.0708 | 0.1847 |
| -0.1171 | 3 | -1.4861 | -0.6636 | 0.1955 | -1.0614 | -0.2658 | -2.2711 | 0.9439 | -0.8225 | 0.740 | -1.111 | \| **\| \| | 0.043 | -1.1154 | 0.0652 | 1.0541 | -0.2946 |
| 0.2209 | 4 | 0.7183 | 0.1974 | 0.1350 | -0.0773 | 0.4722 | -1.3841 | 1.7790 | 0.5209 | 0.754 | 0.691 | \| \|* \| | 0.008 | 0.6857 | 0.0311 | 1.0661 | 0.1229 |
| -0.0351 | 5 | -0.1236 | 0.3941 | 0.1302 | 0.1293 | 0.6589 | -1.1858 | 1.9739 | -0.5177 | 0.754 | -0.686 | \| *\| \| | 0.007 | -0.6806 | 0.0289 | 1.0641 | -0.1174 |
| 0.0126 | 6 | . | -0.2039 | 0.1570 | -0.5234 | 0.1155 | -1.7939 | 1.3860 | . | . | . | | . | . | 0.0421 | . | . |
| . | 7 | . | 0.3522 | 0.1308 | 0.0861 | 0.6184 | -1.2279 | 1.9323 | . | . | . | | . | . | 0.0292 | . | . |
| . | 8 | . | 1.8169 | 0.2092 | 1.3912 | 2.2426 | 0.2023 | 3.4316 | . | . | . | | . | . | 0.0747 | . | . |
| . | 9 | . | 1.8892 | 0.2164 | 1.4488 | 2.3295 | 0.2706 | 3.5077 | . | . | . | | . | . | 0.0799 | . | . |
| . | 10 | . | 0.3941 | 0.1302 | 0.1293 | 0.6589 | -1.1858 | 1.9739 | . | . | . | | . | . | 0.0289 | . | . |
| . | 11 | . | -0.1957 | 0.1564 | -0.5140 | 0.1226 | -1.7854 | 1.3940 | . | . | . | | . | . | 0.0418 | . | . |
| . | 12 | 1.2726 | 0.9987 | 0.1434 | 0.7069 | 1.2904 | -0.5860 | 2.5833 | 0.2740 | 0.752 | 0.364 | \| \| \| | 0.002 | 0.3595 | 0.0351 | 1.0933 | 0.0686 |
| 0.0296 | 13 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | | . | . | . | . | . |
| . | 14 | . | 1.4698 | 0.1771 | 1.1095 | 1.8301 | -0.1288 | 3.0685 | . | . | . | | . | . | 0.0535 | . | . |
| . | 15 | . | 0.5243 | 0.1294 | 0.2610 | 0.7876 | -1.0553 | 2.1039 | . | . | . | | . | . | 0.0286 | . | . |
| . | 16 | . | -0.3307 | 0.1665 | -0.6695 | 0.008123 | -1.9246 | 1.2632 | . | . | . | | . | . | 0.0473 | . | . |
| . | 17 | . | 0.5772 | 0.1297 | 0.3133 | 0.8411 | -1.0025 | 2.1569 | . | . | . | | . | . | 0.0287 | . | . |
| . | 18 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | | . | . | . | . | . |
| . | 19 | . | -0.6083 | 0.1904 | -0.9956 | -0.2210 | -2.2132 | 0.9967 | . | . | . | | . | . | 0.0618 | . | . |
| . | 20 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | | . | . | . | . | . |
| . | 21 | . | 0.2152 | 0.1344 | -0.0583 | 0.4887 | -1.3661 | 1.7966 | . | . | . | | . | . | 0.0308 | . | . |
| . | 22 | 1.5737 | 1.6518 | 0.1934 | 1.2584 | 2.0453 | 0.0454 | 3.2583 | -0.0781 | 0.741 | -0.105 | \| \| \| | 0.000 | -0.1039 | 0.0638 | 1.1352 | -0.0271 |
| -0.0202 | 23 | -1.4781 | 0.1884 | 0.1354 | -0.0870 | 0.4638 | -1.3933 | 1.7701 | -1.6666 | 0.753 | -2.212 | \| ****\| \| | 0.079 | -2.3600 | 0.0313 | 0.7964 | -0.4240 |
| 0.1245 | 24 | . | -1.2137 | 0.2514 | -1.7252 | -0.7023 | -2.8531 | 0.4256 | . | . | . | | . | . | 0.1078 | . | . |
| . | 25 | -1.0446 | -0.2081 | 0.1573 | -0.5281 | 0.1120 | -1.7981 | 1.3820 | -0.8365 | 0.749 | -1.117 | \| **\| \| | 0.027 | -1.1209 | 0.0422 | 1.0281 | -0.2354 |
| 0.1338 | 26 | . | -0.1957 | 0.1564 | -0.5140 | 0.1226 | -1.7854 | 1.3940 | . | . | . | | . | . | 0.0418 | . | . |
| . | 27 | . | -1.4521 | 0.2774 | -2.0166 | -0.8876 | -3.1087 | 0.2046 | . | . | . | | . | . | 0.1313 | . | . |
| . | 28 | -0.5321 | -0.009665 | 0.1446 | -0.3039 | 0.2846 | -1.5947 | 1.5754 | -0.5224 | 0.752 | -0.695 | \| *\| \| | 0.009 | -0.6893 | 0.0357 | 1.0708 | -0.1326 |
| 0.0592 | 29 | . | -0.006151 | 0.1444 | -0.3000 | 0.2877 | -1.5911 | 1.5788 | . | . | . | | . | . | 0.0356 | . | . |
| . | 30 | . | -0.3779 | 0.1703 | -0.7245 | -0.0314 | -1.9735 | 1.2177 | . | . | . | | . | . | 0.0495 | . | . |
| . | 31 | . | -0.7222 | 0.2011 | -1.1313 | -0.3131 | -2.3325 | 0.8882 | . | . | . | | . | . | 0.0690 | . | . |
| . | 32 | -1.6507 | -0.7493 | 0.2037 | -1.1638 | -0.3349 | -2.3610 | 0.8624 | -0.9013 | 0.738 | -1.221 | \| **\| \| | 0.057 | -1.2309 | 0.0708 | 1.0434 | -0.3398 |
| 0.2624 | 33 | . | -0.7773 | 0.2064 | -1.1972 | -0.3573 | -2.3904 | 0.8359 | . | . | . | | . | . | 0.0727 | . | . |
| . | 34 | 2.1968 | 2.1355 | 0.2419 | 1.6434 | 2.6276 | 0.5021 | 3.7689 | 0.0613 | 0.726 | 0.0843 | \| \| \| | 0.000 | 0.0831 | 0.0998 | 1.1809 | 0.0277 |
| 0.0234 | 35 | . | 0.3063 | 0.1318 | 0.0381 | 0.5744 | -1.2742 | 1.8867 | . | . | . | | . | . | 0.0296 | . | . |
| . | 36 | . | 1.8274 | 0.2103 | 1.3996 | 2.2552 | 0.2122 | 3.4426 | . | . | . | | . | . | 0.0754 | . | . |
| . | 37 | . | 1.8790 | 0.2154 | 1.4408 | 2.3173 | 0.2610 | 3.4970 | . | . | . | | . | . | 0.0792 | . | . |
| . | 38 | . | -1.1484 | 0.2444 | -1.6457 | -0.6511 | -2.7834 | 0.4866 | . | . | . | | . | . | 0.1019 | . | . |
| . | 39 | . | 1.4952 | 0.1793 | 1.1305 | 1.8600 | -0.1044 | 3.0949 | . | . | . | | . | . | 0.0548 | . | . |
| . | 40 | . | 1.9292 | 0.2205 | 1.4807 | 2.3778 | 0.3084 | 3.5500 | . | . | . | | . | . | 0.0829 | . | . |
| . | 41 | . | 1.4047 | 0.1716 | 1.0555 | 1.7538 | -0.1915 | 3.0008 | . | . | . | | . | . | 0.0503 | . | . |
| . | 42 | 3.8189 | 2.0352 | 0.2314 | 1.5645 | 2.5058 | 0.4081 | 3.6622 | 1.7838 | 0.730 | 2.444 | \| \|**** \| | 0.300 | 2.6599 | 0.0913 | 0.7849 | 0.8433 |
| 0.6990 | 43 | . | 0.5101 | 0.1294 | 0.2469 | 0.7734 | -1.0695 | 2.0897 | . | . | . | | . | . | 0.0286 | . | . |
| . | 44 | . | -0.3635 | 0.1692 | -0.7077 | -0.0194 | -1.9586 | 1.2315 | . | . | . | | . | . | 0.0488 | . | . |
| . | 45 | . | -0.2988 | 0.1640 | -0.6325 | 0.0350 | -1.8917 | 1.2941 | . | . | . | | . | . | 0.0459 | . | . |
| . | 46 | 2.3967 | 2.2729 | 0.2566 | 1.7508 | 2.7949 | 0.6302 | 3.9155 | 0.1238 | 0.721 | 0.172 | \| \| \| | 0.002 | 0.1691 | 0.1124 | 1.1959 | 0.0602 |
| 0.0520 | 47 | . | -0.6448 | 0.1938 | -1.0390 | -0.2506 | -2.2515 | 0.9618 | . | . | . | | . | . | 0.0641 | . | . |
| . | 48 | . | -0.6892 | 0.1979 | -1.0919 | -0.2865 | -2.2980 | 0.9195 | . | . | . | | . | . | 0.0669 | . | . |
| . | 49 | 0.3818 | 0.4693 | 0.1295 | 0.2058 | 0.7327 | -1.1104 | 2.0489 | -0.0875 | 0.755 | -0.116 | \| \| \| | 0.000 | -0.1142 | 0.0286 | 1.0939 | -0.0196 |
| 0.0007 | 50 | | 4.0101 | 0.4580 | 3.0782 | 4.9420 | 2.1951 | 5.8251 | | | | | | | 0.3580 | | |

**Рис. 6.** Расстояние Кука для построенной линейной регрессии

**Fig. 6.** Cook's distance for linear regression



ISSN 1608-4101 (Print)
Том Volume 20 Выпуск Issue 4 2020
Медицинский академический журнал Medical Academic Journal



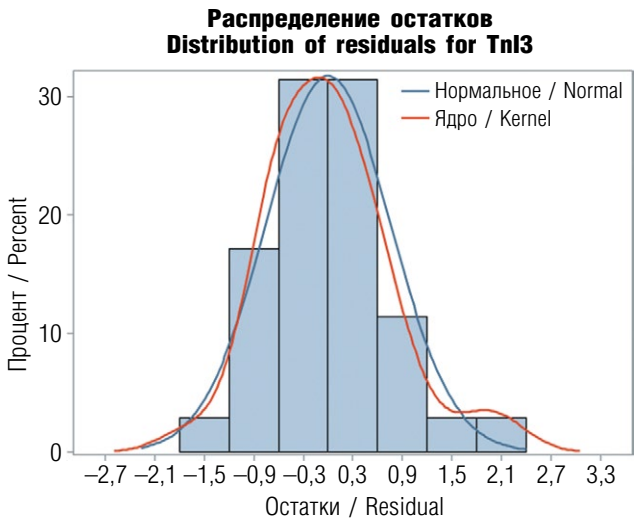




**Рис. 7.** Распределение остатков

**Fig. 7.** Residuals distribution

| Tests for Normality | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Test | Statistic | | p Value | |
| Shapiro-Wilk | W | 0.956296 | Pr < W | 0.1767 |
| Kolmogorov-Smirnov | D | 0.093021 | Pr > D | >0.1500 |
| Cramer-von Mises | W-Sq | 0.06115 | Pr > W-Sq | >0.2500 |
| Anderson-Darling | A-Sq | 0.478441 | Pr > A-Sq | 0.2285 |

**Рис. 8.** Тест нормальности распределения остатков

**Fig. 8.** Normality test for residuals

Для вывода на экран полученных коэффициентов линейной регрессии применяли следующий алгоритм.

```
proc report data=parms;
column TRTnI1 Intercept;
  define TRTnI1/ 'b' FORMAT=8.2;
  define Intercept/ 'a' FORMAT=8.2;
run;
```

Результаты представлены в табл. 2.

*Таблица 2 / Table 2*

**Коэффициенты линейной регрессии**

**Linear regression coefficients**

| *b* | *a* |
|---|---|
| 0,72 | –0,80 |

Полученные коэффициенты необходимо подставить в уравнение линейной регрессии $y = bx + a$. Учитывая преобразование Бокс-Кокса, выполненное ранее, уравнение линейной регрессии примет вид

$$\frac{\mathrm{TnI3}^{0,25} - 1}{0,25} = \frac{\mathrm{TnI1}^{0,25} - 1}{0,25} \cdot b + a.$$

Отсюда зависимость концентрации тропонина I на 3-й день после коронарного шунтирования от концентрации тропонина I на 1-й день после операции будет представлена формулой

$$\mathrm{TnI3} = (b \cdot \mathrm{TnI1}^{0,25} + a/4)^4.$$

Для построения графика зависимости TnI3 от TnI1 в соответствии с вышеприведенной формулой использовали следующий код.

```
data function;
   set parms;
   do TnI1 = 0 to 30 by 0.1;
   TnI3 = (TRTnI1*(TnI1**0.25)+Inter-
cept/4)**4;
   output;
  end;
run;
proc sgplot data=function;
series x=TnI1 y=TnI3;
xaxis min=0; /* не показывать ось x менее 0 */
run;
```

Как уже упоминалось выше, полученные коэффициенты регрессии могут иметь существенную погрешность вследствие гетероскедастичности остатков (рис. 4), различного расстояния Кука, превышающего 2 (см. рис. 6, 10).

В таком случае для расчета коэффициентов линейной регрессии следует использовать более сложные методы вычисления коэффициентов регрессии. Следующий алгоритм реализует расчет коэффициентов устойчивой (робастной) регрессии.

```
PROC ROBUSTREG DATA=TRIALDATA
outest=parms_robust plots=all FWLS
METHOD=M (WF=HUBER);
   WHERE CPBType=2;
   model TRTnI3=TRTnI1;
   output out = robust_out stdp=ST_DP
weight=wgt residual=robust stdi=ST_DI;
RUN;
```

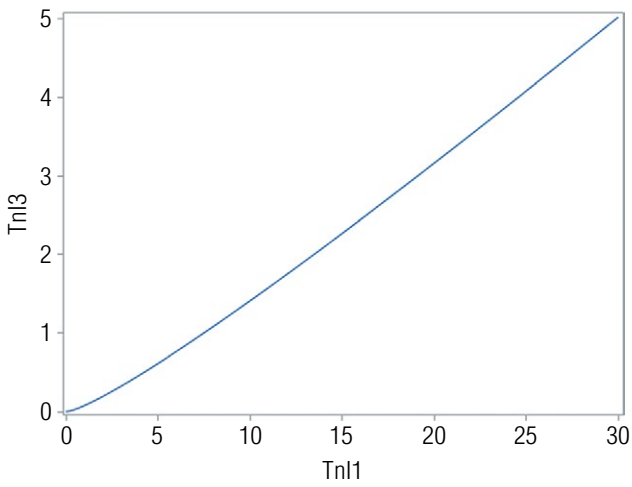



**Рис. 9.** График зависимости концентрации тропонина I на 3-й день после коронарного шунтирования от концентрации тропонина I на 1-й день после операции

**Fig. 9.** Linear regression parameters for relation of troponin I 3rd day after coronary artery bypass grafting (TnI3) and troponin I 1st day after coronary artery bypass grafting (TnI1)

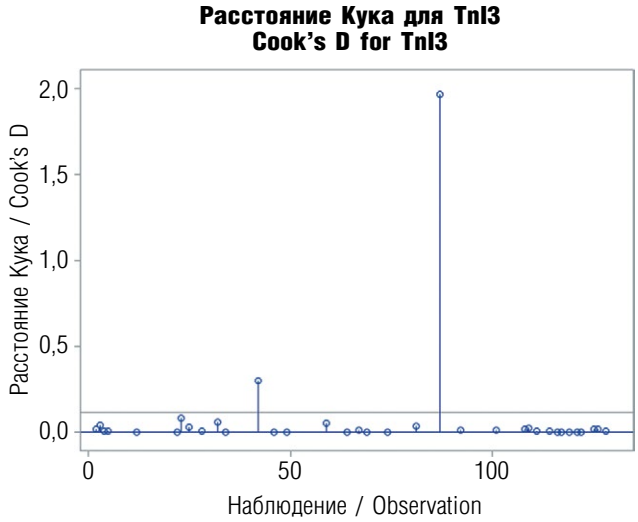
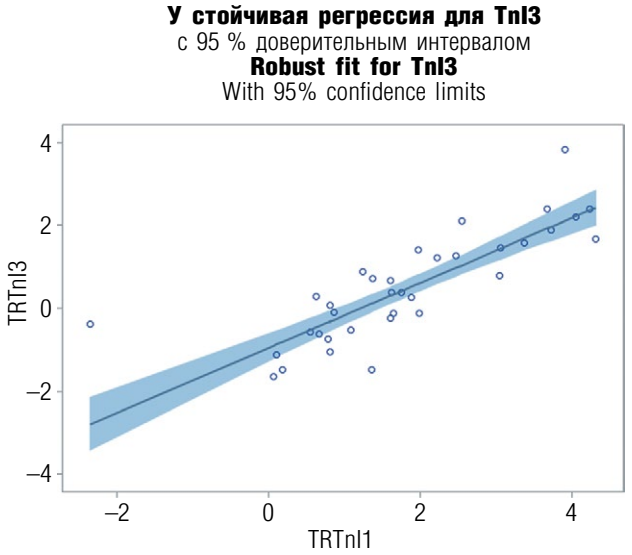



**Рис. 10.** Расстояние Кука для модели линейной регрессии

**Fig. 10.** Cook's distance for linear regression model




| Goodness-of-Fit | |
|---|---|
| Statistic | Value |
| R-Square | 0.6141 |
| AICR | 40.7162 |
| BICR | 44.7081 |
| Deviance | 16.0792 |

Parameter Estimates for Final Weighted Least Squares Fit

| Parameter | DF | Estimate | Standard Error | 95% Confidence Limits | | Chi-Square | Pr > ChiSq |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intercept | 1 | -1.1885 | 0.2014 | -1.5833 | -0.7937 | 34.81 | <.0001 |
| TRTnI1 | 1 | 0.8948 | 0.0878 | 0.7227 | 1.0670 | 103.83 | <.0001 |
| Scale | 1 | 0.6411 | | | | | |

**Рис. 11.** Устойчивая (робастная) регрессия. TRTnI1 — концентрация тропонина I на 1-й день после операции (переменная после Бокс-Кокс-преобразования); TRTnI3 — концентрация тропонина I на 3-й день после операции (переменная после Бокс-Кокс-преобразования)

**Fig. 11.** Robust regression. TRTnI1 — troponin I level 1st day after coronary artery bypass grafting (variable after Box-Cox transformation); TRTnI3 — troponin I level 3rd day after coronary artery bypass grafting (variable after Box-Cox transformation)

Tests for Normality

| Test | Statistic | | p Value | |
|---|---|---|---|---|
| Shapiro-Wilk | W | 0.941641 | Pr < W | 0.0628 |
| Kolmogorov-Smirnov | D | 0.117829 | Pr > D | >0.1500 |
| Cramer-von Mises | W-Sq | 0.085804 | Pr > W-Sq | 0.1734 |
| Anderson-Darling | A-Sq | 0.603877 | Pr > A-Sq | 0.1093 |

**Рис. 12.** Проверка на нормальность распределения остатков устойчивой (робастной) линейной регрессии

**Fig. 12.** Normality test for residuals of robust regression

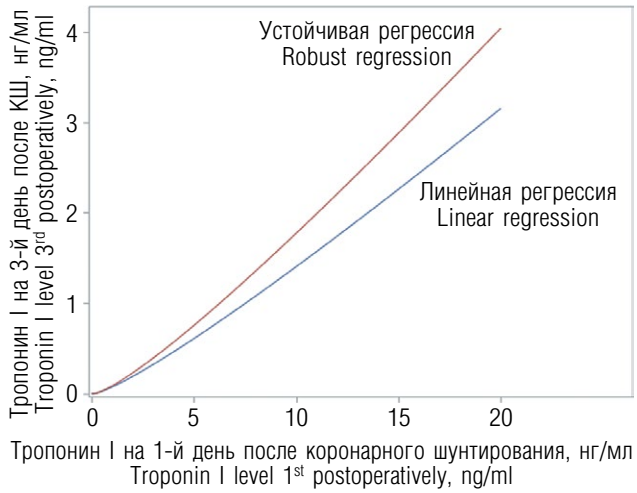



**Рис. 13.** Линейная и устойчивая (робастная) регрессия модели предсказания концентрации тропонина I на 3-й день после коронарного шунтирования (КШ) в зависимости от концентрации тропонина I на 1-й день после операции

**Fig. 13.** Linear and robust regression for troponin I level on 3rd day after operation coronary artery bypass grafting prediction depending on troponin I level on 1st day after operation

$R^2 = 0{,}61$ говорит о хорошем качестве регрессионной модели (рис. 11).

Остатки были проверены на нормальность распределения с помощью следующего кода.

```
PROC UNIVARIATE DATA=robust_out NORMAL
PLOT;
   VAR robust;
RUN;
```

Критерии Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка значимы ($p > 0{,}05$), что говорит о нормальном распределении остатков и адекватности расчета коэффициентов регрессии (рис. 12).

Для построения графиков линейной и устойчивой регрессии, а также вывода коэффициентов регрессии на экран использовали следующий код.

```
DATA PARMS_ROBUST; /* объединение в одном
наборе данных коэффициентов линейной
и устойчивой регрессии */
   SET PARMS_ROBUST;
   TRTnI1_RB=TRTnI1;
   Intercept_RB=Intercept;
RUN;
DATA PARMS;
   MERGE PARMS_ROBUST PARMS;
RUN;
data function; /* построение графика
в наборе данных */
   set parms;
      exp=exp(1);
         do x = 0 to 20 by 0.1;
            y = (TRTnI1*(x**0.25)+
Intercept/4)**4;
            y_robust=(TRTnI1_RB*
(x**0.25)+Intercept_RB/4)**4;
   output;
  end;
run;

proc sgplot data=function;
series x=x y=y/ curvelabel='линейная
регрессия';
series x=x y=y_robust/
curvelabel='устойчивая регрессия';
xaxis min=0;
label y='тропонин I на 3-й день по-
сле КШ, нг/мл';
label y_robust='тропонин I на 3-й день
после КШ, нг/мл';
label x='тропонин I на 1-й день после
КШ, нг/мл';
run;
TITLE 'Коэффициенты линейной и устой-
чивой (робастной) регрессии';
proc report data=parms;
column TRTnI1 Intercept TRTnI1_RB
Intercept_RB;
  define TRTnI1/ 'b' FORMAT=8.2 ;
  define Intercept/ 'a' FORMAT=8.2 ;
  define TRTnI1_RB/ 'b (Robust)'
FORMAT=8.2 ;
  define Intercept_RB/ 'a (Robust)'
FORMAT=8.2 ;
run;
```

Графики зависимости TnI3 от TnI1 согласно уравнениям линейной и устойчивой регрессии представлены на рис. 13.

Коэффициенты регрессии представлены в табл. 3

*Таблица 3 / Table 3*

**Коэффициенты линейной и устойчивой (робастной) регрессии**

**Coefficients of linear and robust regression**

| *b* | *a* | *b (Robust)* | *a (Robust)* |
|---|---|---|---|
| 0,72 | –0,80 | 0,78 | –0,96 |

Подставив в уравнение $\mathrm{TnI3} = (b \cdot \mathrm{TnI1}^{0{,}25} + a/4)^4$ коэффициенты устойчивой регрессии, получим $\mathrm{TnI3} = (0{,}78 \cdot \mathrm{TnI1}^{0{,}25} - 0{,}96/4)^4$. Это более точное уравнение регрессии, так как внесена поправка на гетероскедастичность остатков и выбросы (см. рис. 4, 5, 10). На рис. 12 можно видеть, что в случае отсутствия такой поправки построенная модель занижает прогнозируемую концентрацию тропонина I.

Таким образом, для построения модели линейной регрессии необходимо, чтобы исследуемые переменные были количественные, а наблюдения — независимые. Минимальное количество наблюдений, по данным литературы, колеблется от 10 до 20 [1]. Необходимо также предпринять следующие шаги.

1. Определить характер распределения исследуемых переменных (количественные). Ранее рассмотрено, как это сделать [5].
2. Если распределение отличается от нормального, то следует провести преобразование к нормальному виду (Бокс-Кокс-преобразование).
3. Если распределение исследуемых переменных не удалось привести к нормальному, следует отказаться от построения линейной регрессии и использовать другие методы статистической обработки данных.
4. Если распределение исследуемых переменных имеет характер нормального или его удалось преобразовать к нормальному виду, возможно построение линейной регрессии.
5. Построить скатерограмму для оценки наличия возможной линейной связи [2, 7].
6. После построения линейной регрессии и вычисления коэффициентов регрессии необходимо оценить возможность ошибки (табл. 4) [7].
7. Если какие-либо требования к линейной регрессии из табл. 4 не соблюдаются, то следует вносить поправку при расчете коэффициентов регрессии; в рассмотренном примере использовали устойчивую (робастную) регрессию, но существуют и другие методы расчета коэффициентов.

*Таблица 4*

**Ключевые параметры и тесты для оценки линейной регрессии**
**Basic parameters for assesment of linear regression**

| Параметр | Чем проверить | Характеристика | |
|---|---|---|---|
| | | хорошо | плохо |
| Распределение исследуемых переменных нормальное | Тест на нормальность (тест Колмогорова – Смирнова или др.) | $p > 0{,}05$ — нормальное | $p < 0{,}05$ — отличное от нормального |
| **Рекомендации** | Преобразование к нормальному виду (Бокс-Кокс-преобразование) | | |
| Автокорреляция (независимость наблюдений) | Критерий Дарбина – Уотсона (DW) | DW приближается к 2,0 | DW приближается к 0 или 4 |
| **Рекомендации** | Использование процедуры Autoreg | | |
| Гомоскедастичность (постоянная дисперсия остатков) | Тест Уайта, тест Бройша — Пагана | $p > 0{,}05$ — гомоскедастичность | $p < 0{,}05$ — гетероскедастичность |
| **Рекомендации** | Использование устойчивой (робастной) регрессии | | |
| Распределение остатков нормальное | Тест на нормальность (тест Колмогорова – Смирнова или др.) | $p > 0{,}05$ — нормальное | $p < 0{,}05$ — отличное от нормального |
| Расстояние Кука | Cook's D distance | Примерно одинаковое для всех наблюдений и не превышает 2 | Разное, >2 |
| **Рекомендации** | Использование устойчивой (робастной) регрессии | | |
| Квадратный корень из среднеквадратической ошибки | RMSE | Маленькое значение | Большое значение |
| Коэффициент детерминации/ Скорректированный коэффициент детерминации | $R^2/R^2$ adj | Приближается к 1 | Менее 0,6 |
| **Рекомендации** | Попробовать применить методы непараметрической статистики | | |

*Таблица 5 / Table 5*

**Параметры линейной регрессии**
**Parameters of linear regression**

| | B | 95 % ДИ | β | *t* | *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| *a* | –0,79 | [–1,22; –0,37] | 0 | –3,83 | 0,0005 |
| *b* | 0,72 | [0,54; 0,91] | 0,81 | 7,98 | 0,0001 |

*Таблица 6 / Table 6*

**Параметры устойчивой (робастной) регрессии**
**Parameters of robust regression**

| | B | 95 % ДИ | $\chi^2$ | *p* |
|---|---|---|---|---|
| *a* | –0,96 | [–1,3; –0,62] | 30,53 | 0,0001 |
| *b* | 0,78 | [0,64; 0,93] | 107,6 | 0,0001 |

8. После выполнения всех необходимых тестов и преобразований необходимо подставить соответствующие коэффициенты в уравнение $y = bx + a$.

Параметры линейной и устойчивой (робастной) регрессии могут быть представлены в виде таблиц в стиле APA (табл. 5, 6).

## Выводы

Алгоритм построения линейной регрессии, разработанный в SAS Enterprise Guide 6.1, может использоваться для обработки данных научных и клинических исследований.

## Дополнительная информация

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания по теме «Оценка регенеративного потенциала пациента при операциях на сердце».

**Соблюдение этических норм.** Выполнение исследования одобрено протоколом локального этического комитета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Austin PC, Steyerberg EW. The number of subjects per variable required in linear regression analyses. *J Clin Epidemiol.* 2015;68(6):627–636. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2014.12.014.
2. Буненков Н.С., Буненкова Г.Ф., Комок В.В. и др. SAS Enterprise Guide 6.1 для врачей: корреляционный анализ // Медицинский академический журнал. – 2020. – Т. 20. – № 1. – С. 51–56. [Bunenkov NS, Bunenkova GF, Komok VV, et al. Sas enterprise guide 6.1 for physicians: correlation analysis. *Medical academic journal.* 2020;20(1):51–56. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17816/MAJ17737.
3. Gu H-Q, Li D-J, Liu C, Rao Z-Z. %ggBaseline: a SAS macro for analyzing and reporting baseline characteristics automatically in medical research. *Ann Transl Med.* 2018;6(16):326. https://doi.org/10.21037/atm.2018.08.13.
4. Gu H-Q, Li Z-X, Zhao X-Q, et al. Insurance status and 1-year outcomes of stroke and transient ischaemic attack: a registry-based cohort study in China. *BMJ Open.* 2018;8(7):e021334. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021334.
5. Буненков Н.С., Буненкова Г.Ф., Белый С.А. и др. SAS Enterprise Guide 6.1 для врачей: начало работы // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 3. – С. 27–36. [Bunenkov NS, Bunenkova GF, Belyi SA, et al. SAS Enterprise Guide 6.1 for physicians: getting started. *Medical academic journal.* 2019;19(3):27–36. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17816/MAJ19327-36.
6. Власова И.И., Соколов А.В., Костевич В.А. и др. Индуцированное миелопероксидазой окисление альбумина и церулоплазмина: роль тирозина // Биохимия. – 2019. – Т. 84. – № 6. – С. 836–848. [Vlasova II, Sokolov AV, Kostevich VA, et al. Inducirovannoe mieloperoksidazoj okislenie al'bumina i ceruloplazmina: rol' tirozina. *Biochemistry.* 2019;84(6):836–848. (In Russ.)]. https://doi.org/10.1134/S0320972519060095.
7. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Однофакторный линейный регрессионный анализ с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS // Наука и здравоохранение. – 2017. – Т. 2. – С. 5–33. [Grzhibovskij AM, Ivanov SV, Gorbatova MA. Univariate regression analysis using Statistica and SPSS software. *Science & Healthcare Peer-reviewed Medical Journal.* 2017;2:5–33. (In Russ.)]
8. Григорьева Д.В., Горудко И.В., Костевич В.А. и др. Активность миелопероксидазы в плазме крови как критерий эффективности лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Биомедицинская химия. – 2016. – Т. 62. – № 3. – С. 318–324. https://doi.org/10.18097/PBMC20166203318. [Grigorieva DV, Gorudko IV, Kostevich VA, et al. Plasma myeloperoxidase activity as a criterion of therapeutic effectiveness for patients with cardiovascular diseases. *Biochem Moscow Suppl Ser B.* 2016;10(2):173–179]. https://doi.org/10.1134/S1990750816020050.
9. Панасенко О.М., Михальчик Е.В., Горудко И.В. и др. Влияние антиоксидантов и скавенджеров гипогалоидных кислот на активацию нейтрофилов липопротеинами низкой плотности, модифицированными гипохлоритом // Биофизика. – 2016. – Т. 61. – № 3. – С. 500–509. [Panasenko OM, Mihal'chik EV, Gorudko IV, et al. The effects of antioxidants and hypohalous acid scavengers on neutrophil activation by hypochlorous acid-modified low-density lipoproteins. *Biophysics.* 2016;61(3):420–428]
10. Соколов А.В., Костевич В.А., Горбунов Н.П. и др. Связь между активной миелопероксидазой и хлорированным церулоплазмином в плазме крови пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20. – № 5. – С. 699–710. [Sokolov AV, Kostevich VA, Gorbunov NV, et al. A link between active myeloperoxidase and chlorinated ceruloplasmin in blood plasma of patients with cardiovascular diseases. *Medical Immunology (Russia).* 2018;20(5):699–710. (In Russ.)]. https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-5-699-710.

## Сведения об авторах / Information about the authors

*Николай Сергеевич Буненков* — аспирант кафедры факультетской хирургии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. https://orcid.org/0000-0003-4331-028X. E-mail: bunenkov2006@gmail.com.

*Nikolay S. Bunenkov* — PhD student, Department of Faculty Surgery. First Pavlov State Medical University, Saint Petersburg, Russia. https://orcid.org/0000-0003-4331-028X. E-mail: bunenkov2006@gmail.com.

*Владимир Владимирович Комок* — канд. мед. наук, кардиохирург отделения кардиохирургии № 2. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. https://orcid.org/0000-0002-3834-7566. E-mail: vladimir_komok@mail.ru.

*Vladimir V. Komok* — PhD, Cardiac Surgeon, Department of Cardiac Surgery No. 2. First Pavlov State Medical University, Saint Petersburg, Russia. https://orcid.org/0000-0002-3834-7566. E-mail: vladimir_komok@mail.ru.

## Сведения об авторах / Information about the authors

*Василий Андреевич Бобыльков* — клинический ординатор отделения кардиохирургии № 2. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: basilbob@yandex.ru

*Никита Владимирович Грудинин* — кардиохирург отделения трансплантации легких. ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова», Москва. https://orcid.org/0000-0003-1100-9513. E-mail: nikita.grudinin@mail.ru.

*Гульнара Физулиевна Буненкова* — клинический ординатор кафедры госпитальной терапии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: gulnara533@gmail.com.

*Олег Александрович Гриненко* — д-р мед. наук, проректор по лечебной работе. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: klinika@spb-gmu.ru.

*Александр Сергеевич Немков* — д-р мед. наук, профессор, кардиохирург отделения кардиохирургии № 2. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. https://orcid.org/0000-0002-5152-0001. E-mail: nemk_as@mail.ru.

*Vasiliy A. Bobilkov* — resident, Department of Cardiac Surgery No. 2. First Pavlov State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: basilbob@yandex.ru.

*Nikita V. Grudinin* — cardiac surgeon, Department of Lung Transplantation. Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russia. https://orcid.org/0000-0003-1100-9513. E-mail: nikita.grudinin@mail.ru.

*Gulnara F. Bunenkova* — resident, Department of Hospital Therapy. First Pavlov State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gulnara533@gmail.com.

*Oleg A. Grinenko* — Doctor of Medical Science, Vice-rector. First Pavlov State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: klinika@spb-gmu.ru.

*Alexander S. Nemkov* — Doctor of Medical Science, Professor, cardiac surgeon, Department of Cardiac Surgery No. 2. First Pavlov State Medical University, Saint Petersburg, Russia. https://orcid.org/0000-0002-5152-0001. E-mail: nemk_as@mail.ru.

## ✉ Контактное лицо / Corresponding author

*Николай Сергеевич Буненков / Nikolay S. Bunenkov*
E-mail: bunenkov2006@gmail.com