

Показатели клинического анализа крови и поражения коронарного русла в прогнозировании госпитальной летальности у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства

Резюме

Цель. Оценка предиктивного потенциала показателей клинического анализа крови (КАК) и поражения коронарных артерий (КА) для прогнозирования госпитальной летальности (ГЛ) у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Материалы и методы. Проведено одноцентровое когортное ретроспективное исследование по данным 4677 электронных историй болезни пациентов с ИМпST, которым выполнялось экстренное ЧКВ. Было выделено 2 группы лиц, первую из которых составили 318 (6,8%) больных, умерших в стационаре, вторую - 4359 (93,2%) – с благоприятным исходом. Прогностические модели ГЛ были разработаны на основе многофакторной логистической регрессии (МЛР).

Результаты. Прогностический алгоритм ГЛ на основе комбинации показателей КАК в категориальной и непрерывной форме: содержание нейтрофилов (NEUT)>75,4%, лимфоцитов (LYM)<13,3%, тромбоцит (PCT)>0,22%, иммунно-воспалительный индекс (SII), абсолютное число лейкоцитов (WBC), уровень гемоглобина (Hb), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) обладал приемлемой предсказательной точностью и был выбран в качестве базовой модели МЛР. Наилучшие метрики качества имела модель, структура которой помимо 7 факторов КАК, включала показатели трехсосудистого поражения коронарного русла, ремоделирования ствола левой КА и ограничения коронарной перфузии после ЧКВ по шкале TIMI <2. Наибольший вклад в реализацию конечной точки был связан с уровнем Hb, WBC, SII и NEUT>75,4%. Менее заметное влияние на ГЛ оказывали

индикаторы состояния КА, а минимальное - PCT>0,22%, LYM<13,3% и СОЭ.

Заключение. Модель МЛР на основе комбинации показателей КАК и индикаторов, характеризующих состояние коронарного русла, обладает высокой прогностической точностью, что определяет перспективы ее дальнейшего использования в качестве одного из доступных инструментов рискметрии в клинической практике.

Ключевые слова: *инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, госпитальная летальность, прогнозирование.*

Введение

Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения, ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из основных причин смертности населения в большинстве стран мира [1]. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ИМпST) относится к наиболее опасным клиническим вариантам ИБС. Реваскуляризация миокарда посредством чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) является приоритетной стратегией восстановления кровотока в инфаркт-связанных (ИСА) коронарных артериях (КА). Вместе с тем госпитальная летальность (ГЛ) при экстренных ЧКВ варьирует от 4 до 7%, что указывает на необходимость актуализации технологий рискметрии [2]. В ряде работ было показано, что к факторам, обладающим предсказательной ценностью для оценки риска ГЛ, относятся показатели клинического анализа крови (КАК) [3]. Показано, что почти у 50% больных ИМпST регистрируется многососудистое поражение коронарного русла, которое часто сочетается со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и ассоциируется с более высокой вероятностью ГЛ. Успех ЧКВ определяется восстановлением оптимального кровотока в ИСА, а низкая скорость коронарной перфузии или ее полное отсутствие рассматриваются как предикторы ГЛ [8]. Вместе с тем имеются лишь единичные исследования,

в которых для разработки прогностических алгоритмов ГЛ используется комплексный подход, включающий анализ предиктивной ценности показателей КАК и индикаторов, характеризующих состояние коронарного русла.

Цель исследования состояла в оценке предиктивного потенциала показателей КАК, индикаторов поражения КА и восстановления коронарного кровотока для прогнозирования ГЛ у больных ИМпСТ после ЧКВ.

Материалы и методы

Выполнено одноцентровое когортное ретроспективное исследование, в рамках которого анализировали показатели из 4677 электронных историй болезни пациентов (3203 мужчин и 1474 женщины) с ИМпСТ в возрасте от 26 до 93 лет с медианой (МЕ) 63 года и 95% доверительным интервалом (ДИ) [62; 63], поступивших в 2015-2021 гг. в Региональный сосудистый центр ГБУЗ “Приморская краевая клиническая больница № 1” г. Владивостока. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ДВФУ(протокол заседания №8 от 8 июня 2022 г.). Критерии включения в исследование: подтвержденный диагноз ИМпСТ и выполнение ЧКВ в первые сутки стационарного лечения. Критерии исключения: инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, нестабильная стенокардия, отсутствие показаний к проведению ЧКВ.

Всем пациентам была выполнена экстренная инвазивная коронарография (КАГ) с последующей транслюминальной баллонной ангиопластикой со стентированием ИСА на ангиографической системе General Electric Innova 3100. Было выделено 2 группы больных, в первую из которых вошли 318 (6,8%) человек, умерших в период госпитализации в стационаре, во вторую - 4359 (93,2%) – с благоприятным исходом. В первые сутки стационарного лечения проводилась оценка клинико-функционального статуса больных и показателей КАК. Восстановление коронарного кровотока после ЧКВ оценивали с использованием шкалы TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) по данным ангиографической съемки, полученной

сразу после имплантации коронарного стента. Конечная точка исследования была представлена показателем ГЛ больных ИМпСТ после ЧКВ от всех причин в форме категориального бинарного признака («отсутствие» или «развитие»).

Для обработки и анализа данных использовали методы статистического анализа и машинного обучения. Первые из них включали тесты хи-квадрат, Фишера, Манна – Уитни и однофакторную логистическую регрессию (ОЛР). Вторые – метод многофакторной ЛР (МЛР). Показатели были представлены Me и их 95% ДИ, так как их распределение не соответствовало нормальному. Статистическая значимость подтверждалась значением $p\text{-value} < 0,05$. Качество моделей на всех этапах валидации оценивали по 3 метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность (Sen) и специфичность (Sp). Для определения степени влияния отдельных предикторов на конечную точку использовали метод аддитивного объяснения Шепли [9]. Анализ данных и разработка моделей выполнялась на языке Python.

Результаты

Межгрупповой анализ клинико-демографических и лабораторных показателей продемонстрировал, что большинство из них имеют статистически значимые различия. Больные первой группы отличались преобладанием лиц старшего возраста, женского пола, переднего ИМ, наличием лейкоцитоза, более высоким уровнем ЧСС, глюкозы, СОЭ, NEUT, MON, NLR, PLR, SII. Среди больных этой группы фиксировались более низкие значения показателей САД, ДАД, ФВЛЖ, СКФ, Ht, EOS и LYM (%) и меньшая распространенность табакокурения, что может быть обусловлено преобладанием лиц женского пола. Несмотря на достоверность межгрупповых различий, показатели RBC, Hb, LYM (абс), RDW-CV, RDW-SD, MPV, PCT, P-LCR, PLR находились в пределах физиологической нормы. Максимальный уровень статистической значимости ($p\text{-value} < 0,0001$) фиксировался у большинства показателей КАК, включая индексы NLR, PLR и SII. Менее заметные, но достоверные различия были связаны с

параметрами PCT, P-LCR,, PLT, MCV и СОЭ, а показатели MCHC и PDW не имели линейной ассоциации с ГЛ (табл.1).

Таблица 1

Показатели клинического анализа крови у больных ИМПСТ после ЧКВ в группах сравнения (Me, 95% ДИ)

Предиктор	Группа 1 (n=318)	Группа 2 (n=4359)	p-value
WBC, 10 ⁹ /л	14,51 [13,62;15,40]	9,78 [9,67; 9,89]	<0,0001
RBC, 10 ¹² /л	4,21 [4,08; 4,32]	4,54 [4,52; 4,56]	<0,0001
Hb, г/л	130 [126; 133]	141 [140; 141]	<0,0001
PLT, 10 ⁹ /л	228 [220; 244]	221 [219; 223]	0,02
Ht, %	36,3 [35,2; 37]	40,3 [40,1; 40,5]	<0,0001
СОЭ, мм/ч	20 [17; 25]	18 [17; 19]	0,0177
NEUT, 10 ⁹ /л	11,07 [10,11; 11,89]	6,29 [6,19; 6,39]	<0,0001
NEUT, %	81,3 [79,8; 83,3]	66,7 [66,3; 67,3]	<0,0001
LYM, 10 ⁹ /л	1,56 [1,41;1,7]	1,9 [1,87;1,93]	<0,0001
LYM, %	10,7 [9,66;11,74]	19,6 [19,31;19,89]	<0,0001
MON, 10 ⁹ /л	1,1 [0,99;1,2]	0,85 [0,83;0,87]	<0,0001
MON, %	7,7 [7,19;8,21]	9 [8,91;9,09]	<0,0001
EOS, 10 ⁹ /л	0,01 [0;0,02]	0,08 [0,076;0,084]	<0,0001
EOS, %	0,1 [0,02;0,22]	0,9 [0,85;0,95]	<0,0001
MCV, фл	87 [86,02;87,98]	87,8 [87,59;88,01]	0,036
MCH, пг	30,5 [30,11;30,89]	31 [30,92;31,08]	0,004
MCHC, г/л	344 [334,41;353,59]	348 [346,07;349,93]	0,22
RDW-CV, %	14,1 [13,78;14,42]	13,5 [13,45;13,55]	<0,0001
RDW-SD, фл	46 [45,16;46,84]	44,8 [44,65;44,95]	<0,0001

Предиктор	Группа 1 (n=318)	Группа 2 (n=4359)	p-value
MPV, фл	9,4 [9,18;9,62]	9,1 [9,05;9,15]	0,0003
PDW, 10 ⁹ /л	15,25 [14,85;15,65]	15,1 [15,02;15,18]	0,13
PCT, %	0,22 [0,21;0,23]	0,2 [0,198;0,202]	0,0012
P-LCR, %	34,65 [33,21;36,09]	32,6 [32,34;32,86]	0,001
NLR, усл, ед,	7,51 [6,48;8,54]	3,21 [3,10;3,31]	<0,0001
PLR, усл, ед,	149 [131;167]	115 [112;117]	<0,0001
SII, усл, ед,	1772 [1408;2136]	714 [683;746]	<0,0001

Примечание. WBC - лейкоциты, RBC - эритроциты, Hb - гемоглобин, PLT - тромбоциты, Ht - гематокрит, СОЭ - скорость оседания эритроцитов, NEUT - нейтрофилы, LYM - лимфоциты, MON - моноциты, EOS - эозинофилы, MCV - средний объем эритроцита, MCH - среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC - средняя концентрация гемоглобина в эритроците, RDW-CV и RDW-SD- относительное и абсолютное значение распределения эритроцитов по объему, MPV - средний объем тромбоцита, PDW - ширина распределения тромбоцитов, PCT - тромбокрит, P-LCR - коэффициент крупных тромбоцитов, NLR - отношение нейтрофилов к лимфоцитам, PLR -отношение тромбоцитов к лимфоцитам, SII - иммунно-воспалительный индекс.

В группе больных с неблагоприятным исходом ИМпСТ регистрировалось сопоставимое количество лиц с ОПКР, ДПКР и ТПКР (31,5%, 34,6% и 33,9%, соответственно). У больных с ТПКР риск ГЛ увеличивался в 2,5 раза, а среди 30 (9,43%) пациентов с атеросклеротическим ремоделированием ствола ЛКА он возрастал в 3 раза (табл.2). В когорте умерших к ИСА чаще всего относились ПМЖВ (48,7%), ПКА (25,5%) и ОВ (15,1%) (табл.3). При этом среди лиц с благоприятным исходом ИМпСТ число случаев с инфаркт-связанным поражением ПКА было в 1,7 раза больше, чем в группе умерших, что исключало дальнейшее использование данного фактора в качестве предиктора ГЛ. Локализация ИСА в области ствола ЛКА имела место только у 4,7% больных первой группы и у 0,46% - во второй. Расчет ОШ демонстрировал, что при инфаркт-зависимой ПМЖВ вероятность

ГЛ увеличивается в 1,3 раза, ОВ - в 1,6 раза, а ствола ЛКА - в 11 раз. Локализация ИСА в таких ветвях коронарного русла, как: ДВ, ВТК, ЗМЖВ, ЗБВ и ПрА не имела достоверной взаимосвязи с риском ГЛ. Оценка восстановления коронарного кровотока после ЧКВ показала, что при ТИМІ-0 вероятность ГЛ увеличивается почти в 4 раза, а при ТИМІ-1 - в 2,5 раза. При этом показатель ТИМІ-2 не был достоверно связан с риском летальности, а ТИМІ-3 ассоциировался с благоприятным исходом ИМпСТ после ЧКВ (табл.2).

Таблица 2

Индикаторы поражения КА и восстановления коронарного кровотока после ЧКВ у больных ИМпСТ (Ме, 95% ДИ)

Предиктор	Группа 1 (n=318)	Группа 2 (n=4359)	ОШ (95%) ДИ	p-value
ОПКР, абс, (%)	100 (31,45%)	2068 (47,41%)	0,51 [0,40;0,65]	<0,0001
ДПКР, абс, (%)	110 (34,59%)	1554 (35,63%)	0,96 [0,75;1,21]	0,76
ТПКР, абс, (%)	108 (33,96%)	740 (16,96%)	2,5 [1,97;3,22]	<0,0001
Поражение ствола ЛКА, абс, (%)	30 (9,43%)	137 (3,14%)	3,2 [2,13;4,85]	<0,0001
ТИМІ 0, абс, (%)	23 (7,23%)	86 (1,97%)	3,9 [2,41;6,23]	<0,0001
ТИМІ 1, абс, (%)	45 (14,15%)	274 (6,28%)	2,5 [1,75;3,45]	<0,0001
ТИМІ 2, абс, (%)	9 (2,83%)	64 (1,47%)	2 [0,96;3,97]	0,1
ТИМІ 3, абс, (%)	241 (75,79%)	3939 (90,28%)	0,34 [0,26;0,44]	<0,0001

Примечание. ОПКР - однососудистое поражение коронарного русла, ДПКР - двухсосудистое поражение коронарного русла, ТПКР - трехсосудистое поражение коронарного русла, ЛКА - левая коронарная артерия, ТИМІ - Thrombolysis In Myocardial Infarction (шкала оценки коронарного кровотока).

Таблица 3

Локализация инфаркт-связанных КА у больных ИМпСТ в группах
сравнения (Me, 95% ДИ)

Предиктор	Группа 1 (n=318)	Группа 2 (n=4359)	ОШ (95%) ДИ	p-value
Ствол ЛКА абс, (%)	15 (4,72%)	20 (0,46%)	11 [5,44;21,19]	<0,0001
ПМЖВ абс, (%)	155 (48,74%)	1839 (42,19%)	1,3 [1,04;1,64]	0,03
ДВ абс, (%)	4 (1,26%)	72 (1,65%)	0,76 [0,28;2,09]	0,76
ОВ абс, (%)	48 (15,09%)	434 (9,96%)	1,6 [1,16;2,22]	0,005
ВТК абс, (%)	7 (2,20%)	57 (1,31%)	1,7 [0,77;3,76]	0,28
ПКА абс, (%)	81 (25,47%)	1842 (42,26%)	0,47 [0,36;0,61]	<0,0001
ЗМЖВ абс, (%)	2 (0,63%)	26 (0,60%)	1,1 [0,25;4,46]	1
ЗБВ абс, (%)	4 (1,26%)	58 (1,33%)	0,94 [0,34;2,62]	1
ПрА абс, (%)	2 (0,63%)	11 (0,25%)	2,5 [0,55;11,34]	0,45

Примечание. ЛКА - левая коронарная артерия, ПМЖВ - передняя межжелудочковая ветвь, ДВ - дистальная ветвь, ОВ - огибающая ветвь, ВТК - ветвь тупого края, ПКА - правая коронарная артерия, ЗМЖВ - задняя межжелудочковая ветвь, ЗБВ - задняя боковая ветвь, ПрА - промежуточная артерия

На втором этапе исследования было установлено, что статистически значимый уровень весовых коэффициентов имел место только у 13 факторов. Их наибольшие значения ассоциировались с процентным содержанием NEUT и LYM, индексами NLR и SII. Меньшими по величине, но сопоставимыми по уровню значимости были показатели WBC (4,9), EOS (%) (-4,4), возраст больных, PLR (3,4), Hb (-3,1), Ht (-2,8), PCT (2,34), СОЭ (2,32), MON (%) (-2,3). В разработанных однофакторных моделях положительные значения весовых коэффициентов показателей указывают на увеличение вероятности ГЛ при наличии этих признаков или повышении их уровня, а отрицательные значения свидетельствуют о возрастании риска ГЛ при снижении их уровня.

На третьем этапе исследования с помощью ОЛР среди ранее отобранных показателей выделяли пороговые значения, отклонение от которых приводило к повышению их предиктивного потенциала (табл.4). Результаты анализа позволили выделить критериальную границу возраста больных (>65 лет), превышение которой увеличивало вероятность ГЛ (ОШ =3,7). Прогностически значимые критериальные границы были установлены также для отдельных показателей КАК. Так, у пациентов с уровнем NEUT > 75,4 % риск ГЛ возрастал более чем в 11 раз (ОШ =11,27), содержание EOS <0,3 % увеличивало вероятность ГЛ в 8 раз (ОШ =7,87), а при уровне LYM <13,3 % - в 6 раз (ОШ =5,94)

Таблица 4

Пороговые значения потенциальных предикторов (Me, 95% ДИ)

Предиктор	Группа 1 (n=318)	Группа 2 (n=4359)	ОШ (95%) ДИ	p-value	AUC
NEUT > 75,4 %	136 (77,714%)	936 (23,636%)	11,27 [7,83;16,21]	<0,0001	0,774
EOS <0,3 %	127 (72,159%)	981 (24,779%)	7,87 [5,62;11,07]	<0,0001	0,741
NLR >6,8 усл, ед,	101 (57,714%)	579 (14,647%)	7,95 [5,82;10,87]	<0,0001	0,739
SII >1290,5 усл, ед,	118 (67,429%)	844 (21,356%)	7,62 [5,51;10,55]	<0,0001	0,736
LYM <13,3 %	143 (65,596%)	1016 (24,289%)	5,94 [4,45;7,93]	<0,0001	0,73
WBC >12,9 10 ⁹ /л	129 (64,179%)	1137 (26,553%)	4,96[3,685;6,664]	<0,0001	0,724
Возраст >65 лет	219 (68,868%)	1623 (37,199%)	3,74 [2,92;4,77]	<0,0001	0,667
PLR >171,9 усл, ед,	96 (44,037%)	823 (19,689%)	3,21 [2,43;4,24]	<0,0001	0,628
MON <7 %	81 (46,023%)	872 (22,009%)	3,02[2,23;4,1]	<0,0001	0,625
Ht <37,7 %	161 (65,984%)	1879 (43,566%)	2,51 [1,93;3,3]	<0,0001	0,619
Hb <135 г/л	123 (61,2%)	1557 (36,4%)	2,76 [2,06; 3,67]	<0,0001	0,624
PCT >0,22 %	104 (48,372%)	1417 (34,038%)	1,82 [1,38;2,39]	<0,0001	0,598

Предиктор	Группа 1 (n=318)	Группа 2 (n=4359)	ОШ (95%) ДИ	p-value	AUC
СОЭ >28 мм/ч	68 (38,418%)	1139 (28,305%)	1,58 [1,16;2,16]	0,0047	0,563
Тими < 2	68 (21,384%)	360 (8,253%)	3,02 [2,265;4,037]	<0,0001	0,568

Примечание. NEUT - нейтрофилы, EOS - эозинофилы, NLR - нейтрофилы/лимфоциты, SII - иммунно-воспалительный индекс, LYM - лимфоциты, WBC - лейкоциты, PLR - тромбоциты/лимфоциты, MON - моноциты, TIMI - Thrombolysis In Myocardial Infarction, Ht - гематокрит, Hb - гемоглобин, PCT - тромбокрит, СОЭ - скорость оседания эритроцитов.

Повышение WBC $>10,1 \cdot 10^9/\text{л}$ ассоциировалось с ростом вероятности ГЛ в 2,9 раза, а увеличение PCT $>0,22 \%$ и СОЭ >28 мм/ч - в 1,8 и 1,6 раза, соответственно. Снижение MON $<7 \%$, Ht $<37,7 \%$, Hb <135 г/л было также связано с возрастающим риском ГЛ в 2,3-3 раза. Критериальные значения индексов NLR $>6,8$ усл. ед. и SII $>1290,5$ усл. ед. значительно увеличивали их предиктивную ценность в отношении ГЛ (ОШ =7,95 и 7,62, соответственно), что коррелирует с высоким рискометрическим потенциалом NEU и LYM, входящих в структуру этих индикаторов. Уровень PLR $>171,9$ усл. ед. также демонстрировал возрастающий предиктивный потенциал, значение которого было ниже, чем у SII и NLR. Пороговое значение индикатора восстановления коронарного кровотока после ЧКВ на уровне TIMI <2 обладало высокой предиктивной ценностью (ОШ =3).

На четвертом этапе исследования на основе МЛР были разработаны прогностические модели ГЛ с использованием ранее отобранных предикторов (табл.5). Структура модели (1) была представлена только показателями, характеризующими состояние коронарного русла (ТПКР, поражение ствола ЛКА и TIMI <2). Оценка качества модели указывала на ее недостаточную прогностическую точность (AUC - 0,655, Sen - 0,474, Sp - 0,743). Для построения модели (2) использовались только показатели КАК в непрерывной форме, что позволило существенно увеличить ее точность (AUC - 0,825, Sen - 0,737, Sp - 0,761). Модель (3) включала факторы КАК в категориальной форме и была сопоставима по критериям качества с моделью (2). Структура модели (4) была представлена комбинацией факторов КАК в

непрерывной и категориальной формах, что позволило добиться увеличения AUC на тестовых выборках и выборках для валидации. Данную модель рассматривали как базовую с последующим пошаговым включением в ее структуру индикаторов поражения КА и восстановления коронарной перфузии (модели 5-9), что приводило к увеличению или снижению отдельных метрик качества. Максимальный подъем AUC фиксировался в модели (9) при сочетании 10 признаков, где помимо 7 базовых предикторов КАК использовались показатели ТПКР, TIMI <2 и поражение ствола ЛКА.

Таблица 5

Оценка точности прогностических моделей

	Предикторы моделей	Тестовые выборки			Выборки для валидации		
		Auc	Sen	Sp	Auc	Sen	Sp
1	ТПКР, поражение ствола ЛКА, TIMI < 2	0,655	0,474	0,743	0,68	0,701	0,408
2	NEUT %, LYM %, SII, WBC, Hb, Ht, COЭ	0,825	0,737	0,761	0,855	0,778	0,762
3	NEUT > 75,4 %, LYM <13,3 %, SII >1290,5 усл,ед., WBC >10,1 109/л, Hb <135 г/л, PCT >0,22 %, COЭ >28 мм/ч	0,824	0,76	0,781	0,847	0,8	0,781
4	NEUT > 75,4 %, LYM <13,3 %, SII, WBC, Hb, PCT >0,22 %, COЭ	0,836	0,76	0,78	0,854	0,8	0,782
5	NEUT > 75,4 %, LYM <13,3 %, SII, WBC, Hb, PCT >0,22 %, COЭ, поражение ствола ЛКА	0,837	0,76	0,785	0,852	0,80	0,785
6	NEUT > 75,4 %, LYM <13,3 %, SII, WBC, Hb, PCT >0,22 %, COЭ, TIMI < 2	0,841	0,76	0,783	0,855	0,8	0,782
7	NEUT > 75,4 %, LYM <13,3 %, SII, WBC, Hb, PCT >0,22 %, COЭ, ТПКР	0,843	0,78	0,789	0,864	0,8	0,786
8	NEUT > 75,4 %, LYM <13,3 %, SII, WBC, Hb, PCT >0,22 %, COЭ, ТПКР, TIMI < 2	0,841	0,77	0,786	0,865	0,8	0,789
9	NEUT > 75,4 %, LYM <13,3 %, SII, WBC, Hb, PCT >0,22 %, COЭ, ТПКР, TIMI < 2,	0,845	0,78	0,786	0,866	0,8	0,786

	Предикторы моделей	Тестовые выборки			Выборки для валидации		
		Auc	Sen	Sp	Auc	Sen	Sp
	поражение ствола ЛКА						

Примечание. NEUT - нейтрофилы, LYM - лимфоциты, SII - иммунно-воспалительный индекс, WBC - лейкоциты, Hb - гемоглобин, PCT - тромбоциты, СОЭ - скорость оседания эритроцитов, ТПКР - трехсосудистое поражение коронарного русла, TIMI - Thrombolysis In Myocardial Infarction, ЛКА - левая коронарная артерия.

Относительный вклад отдельных предикторов в реализацию конечной точки исследования определяли методом аддитивного объяснения Шепли по данным модели (9) (рис.).

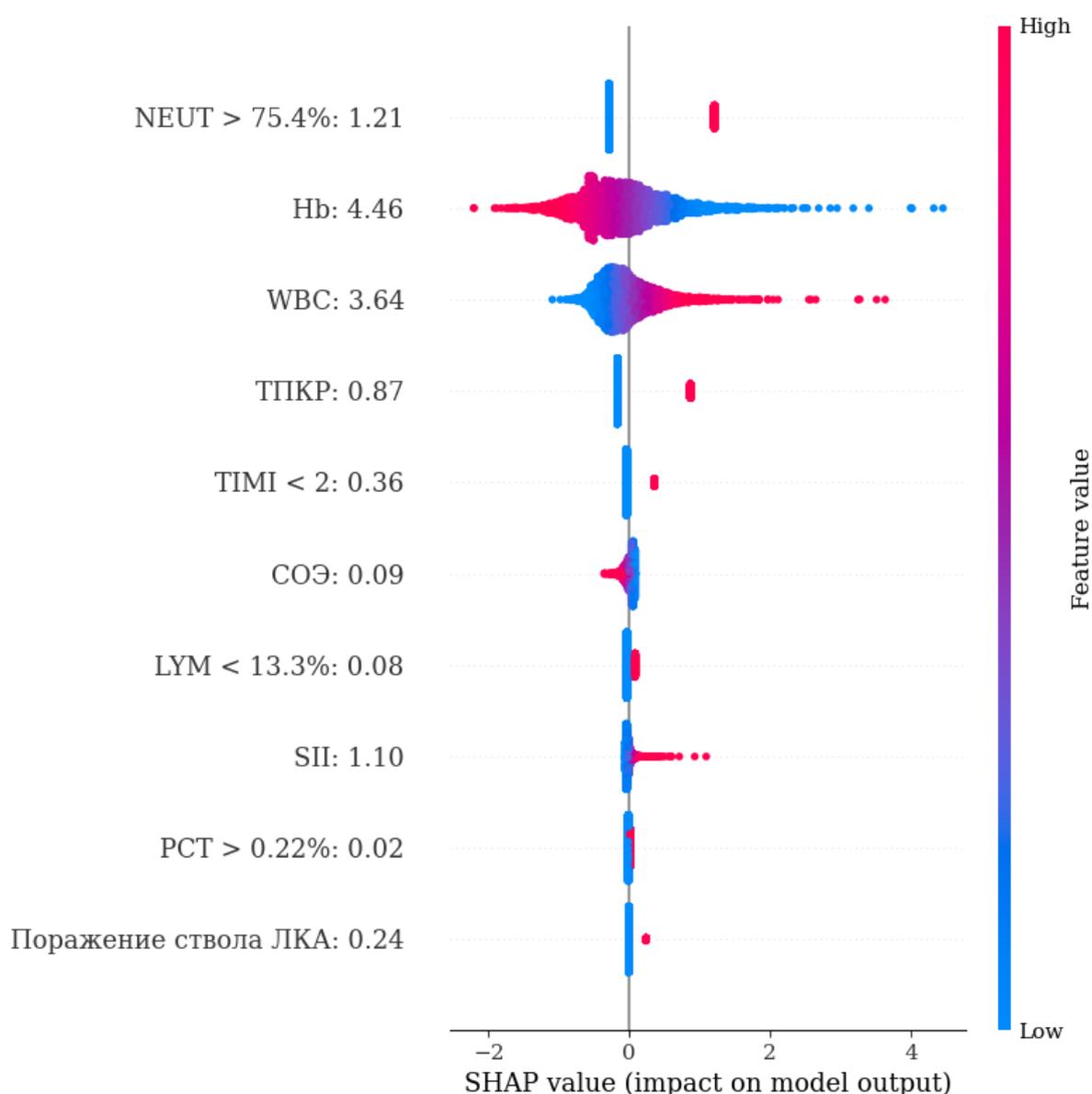


Рисунок. Оценка влияния отдельных предикторов модели (9) на ГЛ по методу Шепли (SHAP).

Наибольшее влияние на риск ГЛ оказывали показатели Hb (4,46 у.е.) и WBC (3,64 у.е.). Менее заметный вклад в реализацию конечной точки ассоциировался с NEUT > 75,4 % (1,21 у.е.), SII (1,1 у.е), ТПКР (0,87 у.е.), TIMI<2 (0,36 у.е.) и поражением ствола ЛКА (0,24 у.е.), а наименьший - с LYM < 13,3% (0,08 у.е.) и PCT > 0,22% (0,02 у.е.).

Обсуждение результатов

Показатели КАК являются наиболее доступными лабораторными индикаторами для оценки клинико-функционального статуса больных и все чаще используются в прогностических исследованиях [3-6]. В настоящей работе было установлено, что среди показателей КАК наибольшей предиктивной ценностью в отношении риска ГЛ обладали 7 факторов, 3 из которых были в категориальной форме (NEUT > 75,4 %, LYM <13,3 %, PCT >0,22 %) и 4 - в непрерывной (WBC, Hb, СОЭ и SII). Анализ прогностического ресурса показателей локализации ИСА указывал на его низкий уровень, что исключало возможность их применения для оценки вероятности ГЛ (табл.2). Более высокий предиктивный потенциал ассоциировался с параметрами ТПКР, поражения ствола ЛКА и TIMI<2. Однако комбинация этих факторов в модели (1) указывала на ее недостаточную прогностическую способность, что послужило поводом для объединения данных индикаторов с показателями КАК. Известно, что развитие ИБС и ее осложнений обусловлено прогрессирующим атеросклеротическим ремоделированием КА, к патофизиологическим детерминантам которого относится хроническое системное воспаление. NLR рассматривается как индикатор воспалительного ответа и как предиктор неблагоприятных исходов при сердечно-сосудистых заболеваниях. Увеличение этого соотношения более 3,39 усл.ед. у больных ИМпST ассоциировалось с высокой концентрацией тропонина I, наличием ТПКР и показателем смертности от всех причин [10]. В нашей работе при пороговом значении NLR>6,8 усл.ед. вероятность летального исхода возрастала почти в 8 раз , однако, включение этого фактора в модели не приводило к улучшению

их предсказательной способности, что может объясняться большей предиктивной ценностью изолированных показателей LYM и NEUT. Индекс SII ранее использовался как предиктор ГЛ у больных ИМПСТ после ЧКВ. В нашем исследовании он обладал высокой предсказательной способностью (ОШ =7,62) и был включен в базовую и итоговую модели. В ряде публикаций показано, что у больных ИМПСТ лейкоцитоз был взаимосвязан с риском ГЛ, снижением ФВ ЛЖ и фатальным нарушением сердечного ритма [11]. В нашей работе WBC являлся важным предиктором базовой и итоговой моделей ГЛ.

Результаты недавно опубликованного мета-анализа демонстрировали, что увеличение PLR у больных ИМПСТ после ЧКВ ассоциировано с риском ГЛ от всех причин [12]. В нашем исследовании категориальное значение PLR >171,9 усл. ед. обладало приемлемой предиктивной ценностью, но при комбинации с другими индикаторами провоспалительного ответа его прогностическая значимость снижалась. Ранее было показано, что повышение тромбокрита обусловлено увеличением незрелых форм PLT и взаимосвязано с частотой развития повторного ИМПСТ и высоким риском ГЛ [13]. В нашем исследовании значение PCT >0,22 % имело приемлемую предсказательную способность и вошло в базовую и итоговую модели ГЛ. В исследовании Zeren G. et.al., была представлена прогностическая модель ГЛ у больных ИМПСТ после ЧКВ, в которой Hb являлся лучшим предиктором неблагоприятных исходов [14]. В нашем исследовании, показатель Hb <135 г/л также демонстрировал высокую предсказательную способность.

Показатель коронарной перфузии после ЧКВ на уровне TIMI <2 обладал высоким предиктивным потенциалом не только в качестве изолированного фактора (ОШ =3), но и при его сочетании с ТПКР и поражением ствола ЛКА в лучшей модели (9) (AUC-0,845). Результаты ряда исследований указывают на высокую степень взаимосвязи воспалительных индексов КАК и индикаторов поражения коронарного русла. Так, SII >750 усл.ед. ассоциировался с тяжелым атеросклеротическим ремоделированием КА, а

NLR - с ГЛ у больных ИМпСТ с высокими баллами по шкале SYNTAX Score [15]. Использование метода Шепли, относящегося к технологиям объяснимого искусственного интеллекта, позволило оценить прогностическую ценность отдельных факторов. Наибольшее влияние на риск ГЛ оказывали уровень Hb, WBC и NEUT > 75,4 %, а прогностическое значение факторов ТПКР, поражения ЛКА и TIMI<2 было менее заметным.

Ограничение исследования связаны с его ретроспективным характером и необходимостью валидации моделей на выборках больных из других лечебных учреждений.

Заключение. Анализ предиктивного потенциала показателей КАК и индикаторов поражения КА у больных ИМпСТ после ЧКВ демонстрировал его различный уровень по отношению к риску ГЛ. Прогностическая модель на основе показателей ТПКР, поражения ЛКА и TIMI<2 имела низкие критерии качества. Алгоритм, включающий комбинацию указанных факторов с 7 предикторами КАК (NEUT>75,4%,LYM<13,3%,PCT >0,22%, WBC, SI, Hb, Ht и СОЭ), обладал высокой прогностической точностью (AUC-0,845 ,Sp-0,786, Sen-0,78). Тестирование предиктивной ценности признаков локализации ИСА не повышало качество моделей.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках проекта FZNS-2023-0010 Госзадания ДВФУ

Конфликт интересов

Конфликт интересов у авторов не заявлен.

Литература.

1. The World Health Organization. The top 10 causes of death. 2020. <https://www.who.int/ru/newsroom/factsheets/detail/thetop10causesofdeath>
3. Циванюк М. М., Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Вишневецкий А. А., Шекунова О. И. Показатели клинического анализа крови, липидного спектра и их соотношений в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема ST. Российский кардиологический журнал. 2022;27(8):5079. DOI:10,15829/1560-4071-2022-5079. EDN ADACCL
4. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Павлова Т.В., Дупляков Д.В. Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеваниях. Российский кардиологический журнал. 2020;25(12):3923. DOI:10,15829/1560-4071-2020-3923
5. Dong G, Huang A, Liu L. Platelet-to-lymphocyte ratio and prognosis in STEMI: A meta-analysis. Eur J Clin Invest. 2021 Mar;51(3):e13386. DOI: 10,1111/eci,13386. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32810283.
7. Öcal L, Keskin M, Cerşit S, Eren H, Özgün Çakmak E, Karagöz A, Çakir H, Gürsoy MO, Doğan S, Zhalilov M, Türkmen MM. Systemic immune-inflammation index predicts in-hospital and long-term outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Coron Artery Dis. 2022 Jun 1;33(4):251-260. DOI: 10,1097/MCA,0000000000001117. Epub 2022 Jan 17. PMID: 35044330.
9. Christoph Molnar. Interpretable Machine Learning/ A Guide for Making Black Box Models Explainable. 2023. <https://christophm.github.io/interpretable-ml-book>
12. Dong G, Huang A, Liu L. Platelet-to-lymphocyte ratio and prognosis in STEMI: A meta-analysis. Eur J Clin Invest. 2021 Mar;51(3):e13386. DOI: 10,1111/eci,13386. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32810283.
13. Petzold T, Zhang Z, Ballesteros I, Saleh I, et. al. Neutrophil "plucking" on megakaryocytes drives platelet production and boosts cardiovascular disease. Immunity. 2022 Dec 13;55(12):2285-2299.e7. DOI:

10,1016/j.immuni,2022,10,001. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36272416; PMCID: PMC9767676.

14. Zeren G, Avcı İİ, Şimşek B, Sungur A, Çınar T, Tanık VO, et al. Post percutaneous coronary intervention hemoglobin levels predict in-hospital mortality in patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *Anatol J Cardiol* 2021; 25: 623-9.