

УДК 616.127-005.8-036.11+616.155.2+616.155.8+362.11
DOI <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.5.923>

Показники лейкоцитарної та тромбоцитарної ланки крові в динаміці госпітального періоду у хворих з гострим інфарктом міокарда: можливість використання для оцінювання ризику розвитку віддалених ускладнень

О.М. Пархоменко, О.В. Шумаков, Т.В. Талаєва, І.В. Третяк,
О.В. Довгань

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Мета роботи – на основі вивчення динамічних змін клітинного складу крові протягом госпітального періоду у хворих з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) розробити новий метод оцінювання ризику розвитку віддалених ускладнень та адаптувати його до практичного застосування в широкій клінічній практиці.

Матеріали і методи. У дослідження залучено 148 хворих з ГІМ, які в період із січня 2014 р. до червня 2020 р. були госпіталізовані у відділення реанімації та інтенсивної терапії з попереднім діагнозом гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST на ЕКГ. Частина хворих оцінили ретроспективно, вони становили групу 1 (n=92). У подальшому до групи 2 (n=56) залучили пацієнтів, які були досліджені проспективно з метою валідації розробленого методу оцінювання ризику виникнення віддалених ускладнень ГІМ. За клініко-анамнестичними характеристиками та проведеним лікуванням групи хворих не відрізнялися. Дослідження передбачало річний період спостереження. Як кінцеву точку в групі 1 використали: смерть, інсульт, загострення ішемічної хвороби серця – у тому числі, з потребою в реваскуляризації, появу ознак застійної серцевої недостатності або декомпенсації з приводу серцевої недостатності, яка призвела до госпіталізації (додатково в групі 2 був проведений аналіз відносно настання кардіальної смерті).

Результати та обговорення. Проведено аналіз клінічного профілю та динаміки лабораторних показників у хворих з настанням кінцевої точки в порівнянні з іншими хворими. На основі цих даних нами був побудований комплексний індекс – модифікований лейкоцитарний індекс (mLI), який містить значення кількості та відсотка гранулоцитів, лімфоцитів та моноцитів на 1-шу, 3-тю та 10-ту добу ГІМ, та модифікований лейкоцитарно-тромбоцитарний індекс (mLPI), який додатково враховує показники негомогенності тромбоцитів за розміром. Під час аналізу в групі 1 було встановлено граничні значення для обох індексів, які були більш інформативні в передбаченні віддалених кардіоваскулярних подій, ніж інші лабораторні маркери несприятливого прогнозу (зокрема нейтрофільно-лейкоцитарне відношення, NLR). За значенням $mLI > 140$ ум. од. можна судити про підвищений ризик розвитку віддалених ускладнень ГІМ (чутливість 56 %, специфічність 83 %, площа під кривою 0,72). Для значень $mLPI > 242$ ум. од. показники чутливості та специфічності становили 57 % і 100 % відповідно. У проспективному апробаційному дослідженні (група 2) індекси mLI та mLPI також виявилися інформативнішими за інші показники (зокрема за NLR) при визначенні схильності до виникнення як комбінованої кінцевої точки (площі під кривою 0,71 для обох; $p < 0,0001$), так і смерті (площі під кривою 0,78 та 0,84; відповідно $p < 0,0001$). Створено комп'ютерний алгоритм, який спрощує оцінку ризику у хворих на ГІМ за розробленими критеріями.

Висновки. Розроблені лейкоцитарний та лейкоцитарно-тромбоцитарний індекси є високо інформативними в передбаченні ризику розвитку ускладнень у хворих протягом року після ГІМ.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, загальний аналіз крові, прогноз, лейкоцитарно-тромбоцитарний індекс.

Серцево-судинні захворювання є головною причиною виникнення смерті у всьому світі (це 17,9 млн хворих або 32 % від усіх смертей, причому 85 % – внаслідок гострого коронарного синдрому (ГКС) або інсульту) [3]. Зокрема, в Україні у 2019 р. кількість смертей від ішемічної хвороби серця (ІХС) становила 46,6 % від загальної кількості смертей із незначною тенденцією до збільшення протягом часу [8]. Це робить дуже важливим пошук новітніх широко доступних технологій у хворих з ГКС з високим ризиком кардіальної смерті та інших ускладнень [15, 24].

Значний внесок у збільшення атеросклеротичного ураження коронарного дерева роблять особливості реакції імунної системи на пошкодження судинної стінки та вміст атеросклеротичної бляшки, зокрема це стосується активації таких клітинних елементів крові, як лейкоцити та тромбоцити, що може мати відображення у показниках крові [7]. Системний запальний процес, який лежить в основі розвитку та дестабілізації атеросклерозу, тісно пов'язаний з нейтрофільними гранулоцитами, моноцитами та лімфоцитами з кілерною активністю – компонентами вродженого імунітету. Перші беруть участь на початку запального процесу, тоді як активовані моноцити, макрофаги та субпопуляції Т-хелперів 1-го та 2-го типів підтримують запалення в місцях ураження і беруть участь у його подальшому загоюванні, а кількість та активність протизапального пулу лімфоцитів Т-супресорів (Т-reg) значно знижуються протягом ГКС [19, 28, 32].

З огляду на те, що використання в якості маркерів несприятливого перебігу ГКС таких прозапальних субстанцій, як С-реактивний білок (С-РБ), не вирішує проблеми чутливого і тотального скринінгу в більшості хворих, протягом останніх років активно розглядається питання використання з цією метою широко доступних лабораторних показників, які можна отримати із загальноклінічного аналізу крові [20, 22, 30, 11]. Існують роботи, які демонструють, що цей підхід надає прогностичну інформацію, додаткову до широко вживаних шкал ризику [17]. І це стосується як лейкоцитарних, так і тромбоцитарних показників та їх комбінацій у відповідних індексах – NLR (нейтрофільно-лімфоцитарне відношення, або neutrophil-to-lymphocyte ratio) та PLR (тромбоцитарно-лімфоцитарне відношення, або platelet-to-lymphocyte ratio) [6, 12, 26]. Це важливо тому, що лейкоцитарно-тромбоцитарні агрегати, які за звичайних умов є відповіддю на інфекційну агресію та пошкодження, в умовах дестабілізації коронарної бляшки є не тільки прозапальним чинником, а й однією з ключових ланок гострого тромбозу, формуючи резистент-

ність до антитромботичної терапії. Ці зрушення відображають показники негомогенності тромбоцитів за розміром: MPV – середній об'єм тромбоцитів (fl), PDW – ширина розподілення тромбоцитів за об'ємом (fl або %) та P-LC – кількість (C, $\cdot 10^9/\text{л}$) або відсоток (R, %) великих (> 12 fl), «незрілих» тромбоцитів [9].

Відносно показника NLR можна зазначити, що він є патогенетично обумовленим – гранулоцити мають здебільшого прозапальний потенціал, який регулюється лімфоцитами, кількість яких регулюється за рахунок переважно протизапальних фракцій [24]. Відомо також, що існує кореляція С-РБ із моноцитами та NLR [23]. Проте ця проблема потребує подальшого вивчення [12].

Мета роботи – на основі вивчення динамічних змін клітинного складу крові протягом госпітального періоду у хворих з гострим інфарктом міокарда розробити новий метод оцінювання ризику розвитку віддалених ускладнень та адаптувати його до практичного застосування в широкій клінічній практиці.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Досліджено 148 хворих з гострим інфарктом міокарда (ГІМ), які в період із січня 2014 р. до червня 2020 р. були госпіталізовані у відділення реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України з попереднім діагнозом ГКС з елевацією сегмента ST на ЕКГ протягом перших 12 год від розвитку симптомів захворювання. Діагноз ГІМ встановлювали на підставі клінічних, електрокардіографічних та лабораторних критеріїв, згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Всеукраїнської асоціації кардіологів України [1, 18]. Частина хворих було оцінено ретроспективно, вони становили групу 1 (n=92). До групи 2 (n=56) увійшли пацієнти, які були досліджені проспективно (в період 2019–2020 рр.) з метою валідації розробленого методу оцінювання ризику виникнення ускладнень ГІМ у госпітальний період. У всіх хворих отримували інформовану згоду на проведення додаткових інструментальних та лабораторних досліджень і тривале спостереження. Групи хворих були подібні за клініко-анамнестичними характеристиками.

Характеристику хворих досліджуваних груп за демографічними та анамнестичними даними наведено в *табл. 1*.

У дослідження не залучали пацієнтів з істинним кардіогенним шоком, тяжкими порушеннями функції нирок, печінки, гострим запальним процесом, анемією, перенесеним інсультом.

Таблиця 1

Клініко-анамнестична характеристика хворих з гострим інфарктом міокарда обстежених груп

Показник	Група 1 (n=92)	Група 2 (n=56)
Вік, роки	60,5±1,1	63,3±1,4
Чоловіки	75 (81,5 %)	43 (76,8 %)
Артеріальна гіпертензія	78 (84,8 %)	40 (71,4 %)
Цукровий діабет	18 (19,6 %)	14 (25,0 %)
Зріст, см	171,6±0,8	174,0±1,7
Маса тіла, кг	85,7±1,6	79,0±4,3
Післяінфарктний кардіосклероз	10 (10,9 %)	3 (5,4 %)
Інсульт в анамнезі	6 (6,5 %)	4 (7,1 %)
Фібриляція передсердь в анамнезі	6 (6,5 %)	6 (10,7 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm SD$.

Усі хворі отримували стандартну базисну терапію, яка відповідала рекомендаціям на момент залучення в дослідження і містила сучасні дезагреганти, низькомолекулярні гепарини, β -адреноблокатори, блокатори ренін-ангіотензинової системи, антагоністи альдостерону (еплеренон). Більшість хворих отримували водорозчинний кверцетин та триметазидин. Основним методом ревазуляризації у хворих з ГІМ 1-ї та 2-ї груп було проведення первинного черезшкірного коронарного втручання.

Як кінцеву точку при віддаленому (1 рік) спостереженні розцінювали такі кардіоваскулярні події: настання смерті, ГІМ, гостре порушення мозкового кровообігу, ревазуляризація або поява прямих показань до ревазуляризації (стенокардія високих градацій на тлі прийому подвійної антитромбоцитарної терапії та/або багатосудинного ураження за даними ангіографії), поява ознак застійної серцевої недостатності (СН) або декомпенсації з приводу СН, яка призвела до госпіталізації. Велика кровотеча спостерігалася лише в 1 хворого.

Для вирішення поставлених у роботі задач використовували комплекс клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень. Ехокардіографічне обстеження проводили на ультразвуковому сканері SSH-880CV Aplio Artida (Toshiba Medical Systems Corporation, Японія) на першу та восьму добу госпітального періоду в режимах M, 2D та доплерографії. Показники розгорнутого загального аналізу крові визначали на гематологічному автоматичному аналізаторі Elite 3 (Чехія). Показники біохімічного спектра крові отримували на автоматичному біохімічному аналізаторі А-25

(Іспанія) за допомогою набору реагентів виробництва BioSystems (Іспанія). Активність системного запалення визначали за рівнем С-РБ у плазмі крові на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі BTS-350 (Іспанія).

На першу добу взяття зразка крові для дослідження відбувалося одразу ж при надходженні пацієнта в стаціонар, тобто, в середньому через $(4,31 \pm 0,41)$ год від початку симптомів. В усіх випадках це відбувалося до проведення інвазивних втручань, якщо хворий їх отримував, а також до очікуваної дії препаратів, що призначалися в стаціонарі.

Статистичний аналіз проводили за допомогою пакета Microsoft Excel 2016 та програми Statistica (StatSoft Inc, версія 7.0.61.0) з використанням методів описової статистики: t-критерію Стьюдента, критеріїв Манна – Уїтні та Вілкоксона, коефіцієнтів кореляції Пірсона і Спірмена. Для визначення граничних значень діагностичних або прогностичних критеріїв використали розроблений нами автоматизований алгоритм покрового підбору оптимального граничного значення на базі Microsoft Excel 2016 та методику побудови ROC-кривих з пакета SPSS Statistics (версія 17.0). Критерієм статистичної значущості відмінностей вважали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

На першому етапі роботи в групі 1 (n=92) було проведено аналіз зв'язку між відомими і широко досліджуваними на теперішній час діагностичними лабораторними та інструменталь-

Таблиця 2

Порівняльна характеристика хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST із наявністю та відсутністю віддалених ускладнень, які увійшли до групи 1

Показник	Підгрупа 1А (n=44)	Підгрупа 1Б (n=48)
Вік, роки	62,5±1,7 ¹	58,6±1,5
Зріст, см	171,1±1,2	172,0±1,1
Маса тіла, кг	85,2±2,3	86,2±2,2
Індекс маси тіла, кг/м ²	29,1±0,7	29,0±0,6
Час від початку хвороби, год	4,63±0,60	4,01±0,56
Чоловіча стать	36 (81,8 %)	39 (81,3 %)
Артеріальна гіпертензія	37 (84,1 %)	41 (85,4 %)
Цукровий діабет	9 (20,5 %)	9 (18,8 %)
Післяінфарктний кардіосклероз	6 (13,6 %)	4 (8,3 %)
ГПМК в анамнезі	4 (9,1 %)	2 (4,2 %)
Фібриляція передсердь в анамнезі	4 (9,1 %)	2 (4,2 %)
Куріння	15 (34,1 %)	23 (47,9 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm SD$. ¹ Тенденція до розбіжностей між підгрупами на рівні $p < 0,1$. ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу.

ними показниками в динаміці гострого періоду ГІМ (включаючи швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), ШОЕ, рівень гемоглобіну, глюкози, трансаміназ, ліпідних фракцій та електролітів крові, а також показники фракційного розподілу лейкоцитів та відсоткові показники розподілу тромбоцитів за розміром PDWc та P-LCR, а також ехокардіографічні показники) та віддаленим перебігом хвороби.

Згідно з результатами віддаленого спостереження, протягом 1 року після перенесеного ГІМ 44 (47,8 %) хворих з групи 1 досягли кінцевої точки. Відповідно група 1 була розподілена на дві підгрупи: 1А (з наявністю подій протягом 1-річного періоду спостереження, n=44) та 1Б (з відсутністю подій протягом 1-річного періоду спостереження, n=48). Терапія госпітального періоду в підгрупах суттєво не відрізнялася. Результати зіставлення клінічних характеристик цих підгруп наведені в *табл. 2, 3*.

Хворі підгрупи 1А були, на рівні тенденції, старшими за віком ((62,5±1,7) року проти (58,6±1,5) року в підгрупі 1Б; $p < 0,1$), за іншими ж показниками підгрупи не відрізнялися (*див. табл. 2*).

Таблиця 3

Порівняльна характеристика стану коронарного русла та локалізації ураження міокарда у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST із наявністю та відсутністю віддалених ускладнень, які увійшли до групи 1

Показник	Підгрупа 1А (n=44)	Підгрупа 1Б (n=48)
Передня локалізація ГІМ	27 (61,4 %)	34 (70,8 %)
Задня локалізація ГІМ	18 (40,9 %)	14 (29,2 %)
Поширення на бічну стінку	19 (43,2 %)	21 (43,8 %)
Залучення правого шлуночка	0	1 (2,1 %)
Первинна ПТКА (без стентування)	2 (4,5 %)	1 (2,1 %)
Коронарне стентування	39 (88,6 %)	47 (97,9 %)

Різниця між підгрупами за всіма показниками статистично не значуща. ПТКА – перкутанна транслюмінальна коронарна ангіопластика.

Результати лабораторних та інструментальних досліджень у хворих у динаміці госпітального періоду ГІМ наведені в *табл. 4*.

Хворі підгрупи 1А на першу добу ГКС відрізнялися вищими значеннями креатиніну як на першу ((100,8±3,3) проти (91,3±2,6) мкмоль/л у підгрупі 1Б; $p < 0,05$), так і на 10-ту ((111,3±4,1) проти (98,4±2,8) мкмоль/л у підгрупі 1Б; $p < 0,05$) добу (*див. табл. 4*). Відповідно ШКФ у хворих підгрупи 1А була нижчою і на першу ((68,0±2,8) проти (77,9±2,6) мл/хв у підгрупі 1Б; $p < 0,05$), і на 10-ту ((62,3±3,0) проти (72,3±2,7) мл/хв у підгрупі 1Б; $p < 0,05$) добу. Значення С-РБ були також дещо вищими в підгрупі 1А на першу добу ((15,4±4,4) проти (7,71±1,65) мг/л у підгрупі 1Б; $p < 0,1$), проте на 10-ту добу розбіжності втратили статистичне значення ((34,9±9,2) проти (23,0±4,9) мг/л у підгрупі 1Б; $p > 0,1$).

Хоча серед ехокардіографічних показників на першу добу ГКС з елевацією сегмента ST відзначено розбіжності в підгрупах за показниками Е/А ((1,08±0,10) у підгрупі 1А проти (0,87±0,05) у підгрупі 1Б; $p < 0,1$) та IVRT ((118,5±6,0) проти (102,5±3,0) мс у підгрупі 1Б; $p < 0,05$), що може вказувати на більший ступень порушення діастолічної функції у хворих підгрупи 1А на початку захворювання, проте в динаміці госпітального періоду ці розбіжності нівелювалися, а за іншими ехокардіографічними показниками статистично значущих розбіжностей взагалі не було.

Результати порівняльного аналізу лабораторних показників складу лейкоцитарної ланки та показників негомогенності тромбоцитів за розміром наведені в *табл. 5*.

Таблиця 4

Загальноклінічні лабораторні та інструментальні показники в динаміці захворювання хворих з гострим інфарктом міокарда із наявністю і відсутністю віддалених ускладнень, які увійшли до групи 1

Показник	Підгрупа 1А (n=44)		Підгрупа 1Б (n=48)	
	1-ша доба	3-тя–10-та доба	1-ша доба	3-тя–10-та доба
Гемоглобін, г/л	140,1±2,4	137,1±2,6	143,8±2,3	140,4±2,5
ШОЕ, мм/год	8,32±0,78	12,4±1,2	6,98±0,58	13,1±1,2
Тромбоцити, · 10 ⁹ /л	244,0±13,0	260,6±15,1	258,5±10,6	274,6±11,2
Креатинін, мкмоль/л	100,8±3,3°	111,3±4,1°	91,3±2,6	98,4±2,8
ШКФ, мл/хв (СКД-ЕРІ)	68,0±2,8°	62,3±3,0°	77,9±2,6	72,3±2,7
К ⁺ , ммоль/л	4,19±0,06	4,28±0,06	4,28±0,05	4,33±0,06
Глюкоза, ммоль/л	8,67±0,39	6,79±0,87	8,53±0,40	6,18±0,30
АСТ, Од/л	65,1±9,9	35,7±4,1	60,7±8,6	33,3±1,9
АЛТ, Од/л	49,5±5,3	35,1±3,0	49,7±9,4	33,8±2,3
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,17±0,04	1,04±0,04	1,23±0,03	1,06±0,04
ХСЛПНЩ, ммоль/л	3,51±0,17	2,19±0,11*	3,81±0,13	2,47±0,12
ХСЛПДНЩ, ммоль/л	0,70±0,06	0,65±0,05	0,82±0,12	0,67±0,04
Тригліцериди, ммоль/л	1,52±0,13	1,36±0,10	1,73±0,25	1,58±0,13
Холестерин загальний, ммоль/л	5,32±0,20	3,81±0,11*	5,82±0,14	4,24±0,13
Коефіцієнт атерогенності, ум. од.	3,56±0,18	2,99±0,18	3,83±0,16	3,11±0,17
С-РБ загальноклінічний, мг/л	15,4±4,4*	34,9±9,2	7,71±1,65	23,0±4,9
КДО, мл	118,2±4,7	131,7±6,2	113,7±3,2	124,9±3,5
КСО, мл	62,3±3,7	69,9±4,4	58,4±2,2	64,0±2,5
КДІ, мл/м ²	59,5±2,5	65,5±3,0	56,2±1,4	61,3±1,5
КСІ, мл/м ²	31,3±2,0	34,8±2,2	28,9±1,0	31,4±1,2
ФВЛШ, %	48,2±1,4	47,6±1,4	48,9±1,0	49,7±1,0
Е/А	1,08±0,10*	1,00±0,11	0,87±0,05	1,05±0,08
DT, мс	159,4±8,0	216,0±18,7	176,8±8,2	197,7±12,2
IVRT, мс	118,5±6,0°	104,9±4,7	102,5±3,0	103,2±3,6

* Різниця показників між групами на рівні тенденції (p<0,1). ° Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в підгрупі 1Б (p<0,05). АСТ – аспаратамінотрансфераза; АЛТ – аланінамінотрансфераза; ХСЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності; ХСЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ХСЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності; КДО – кінцеводіастолічний об'єм; КСО – кінцевосистолічний об'єм; КДІ – кінцеводіастолічний індекс; КСІ – кінцевосистолічний індекс; ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; Е/А – відношення максимальної швидкості раннього (Е) та пізнього (А) діастолічного наповнення лівого шлуночка; DT – час сповільнення раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка; IVRT – час ізовольмічного розслаблення лівого шлуночка.

За даними, наведеними в *табл. 5*, у хворих підгрупи 1А на 3-тю добу ГІМ відзначено вищі значення загальної кількості лейкоцитів ((10,7±0,5) · 10⁹/л у підгрупі 1А проти (9,51±0,29) · 10⁹/л у підгрупі 1Б; p<0,05), а на 10-ту добу відзначено тенденцію до вищих значень загальної

кількості лейкоцитів крові ((9,48±0,46) · 10⁹/л у підгрупі 1А проти (8,64±0,19) · 10⁹/л у підгрупі 1Б; p<0,1). У той час як кількість лейкоцитів у підгрупі 1А лишалася більш-менш сталою в динаміці госпітального періоду, у підгрупі 1Б цей показник знижувався з першої до 10-ї доби (p<0,05). Причому

Таблиця 5

Загальноклінічні лабораторні показники складу лейкоцитарної ланки та негомогенності тромбоцитів за розміром у динаміці захворювання хворих з гострим інфарктом міокарда із наявністю та відсутністю віддалених ускладнень, які увійшли до групи 1

Показник	Підгрупа 1А (n=44)			Підгрупа 1Б (n=48)		
	1-ша доба	3-тя доба	10-та доба	1-ша доба	3-тя доба	10-та доба
Лейкоцити, · 10 ⁹ /л	10,6±0,5	10,7±0,5 [°]	9,48±0,46*	10,8±0,4	9,51±0,29	8,64±0,19 [#]
Моноцити, · 10 ⁹ /л	0,34±0,04	0,46±0,07 [#]	0,43±0,07 [#]	0,36±0,04	0,38±0,05	0,31±0,04
Моноцити, %	2,88±0,39	3,92±0,53 [#]	3,82±0,46 [#]	3,16±0,33	4,19±0,52 [#]	3,68±0,49
Лімфоцити, · 10 ⁹ /л	1,52±0,13	1,76±0,14	2,17±0,18 [#]	1,59±0,10	1,90±0,11	2,09±0,12 [#]
Лімфоцити, %	14,1±1,2	17,2±1,4*	22,6±1,4 [#]	14,2±0,9	20,3±1,1	23,8±0,9 [#]
Гранулоцити, · 10 ⁹ /л	10,2±0,6	8,61±0,51 [°]	7,21±0,35 ^{°°}	9,46±0,33	7,24±0,25	6,05±0,18 [#]
Гранулоцити, %	84,0±1,3	77,8±1,6	75,3±1,5 [°]	82,2±0,9	75,4±1,1	71,0±1,3 [#]
PDW _c , %	41,0±0,7	41,8±0,7 [°]	41,2±0,6 ^{°°}	39,6±0,6	40,1±0,7	39,0±0,4
P-LCR, %	35,0±2,9*	34,7±2,5 [°]	39,4±4,3 ^{°°#}	28,4±1,2	28,5±1,2	29,2±1,2

* Різниця показників між групами на рівні тенденції (p<0,1). Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в підгрупі 1Б: [°] p<0,05; ^{°°} p<0,02. # Різниця показників статистично значуща порівняно з такими на 1-шу добу (p<0,05).

підтримання кількості лейкоцитів у динаміці у підгрупі 1А відбувалося за рахунок того, що на тлі помірного зменшення кількості гранулоцитів відбувалося збільшення кількості та відсотків моноцитів і лімфоцитів (p<0,05), у той час як у підгрупі 1Б зростання кількості/відсотка моноцитів не спостерігалось, а зниження гранулоцитів було більш вираженим як на 3-тій ((7,24±0,25) · 10⁹/л у підгрупі 1Б проти (8,61±0,51) · 10⁹/л у підгрупі 1А; p<0,05), так і на 10-ту добу ГІМ ((6,05±0,18) · 10⁹/л у підгрупі 1Б проти (7,21±0,35) · 10⁹/л у підгрупі 1А; p<0,01). Це підтверджується і розбіжністю щодо відсотка гранулоцитів між підгрупами на 10-ту добу ГІМ ((75,3±1,5) % у підгрупі 1А проти (71,0±1,3) % у підгрупі 1Б; p<0,05). Тенденція до розбіжності між групами за відсотком лімфоцитів спостерігалася лише на 3-тій добу ГІМ ((17,2±1,4) % у підгрупі 1А проти (20,3±1,1) % у підгрупі 1Б; p<0,1).

Показник PDW_c був вищим у підгрупі 1А, і ця розбіжність набула статистичної значущості на 3-тій ((41,8±0,7) % у підгрупі 1А проти (40,1±0,7) % у підгрупі 1Б; p<0,05) та 10-ту добу ГІМ ((41,2±0,6) % у підгрупі 1А проти (39,0±0,4) % у підгрупі 1Б; p<0,01). При цьому значення показника залишалися відносно сталими в обох підгрупах, на відміну від показника P-LCR, значення якого зростали на 10-ту добу ГІМ у підгрупі 1А (p<0,05). Це дозволяє зробити висновок, що несприятливий прогноз у хворих з ГІМ асоційований, між іншим, із більш вираженим зростанням

відсотка незрілих, великих за розміром тромбоцитів у динаміці госпітального періоду. В цілому ж значення показника P-LCR були вищими у хворих у підгрупі 1А: на першу добу ((35,0±2,9) % у підгрупі 1А проти (28,4±1,2) % у підгрупі 1Б; p<0,1), на 3-тій добу ((34,7±2,5) % у підгрупі 1А проти (28,5±1,2) % у підгрупі 1Б; p<0,05) та на 10-ту добу ((39,4±4,3) % у підгрупі 1А проти (29,2±1,2) % у підгрупі 1Б; p<0,01).

За результатами проведеного аналізу були побудовані ROC-криві для показників, від яких очікувалася інформативність у контексті прогнозування несприятливого прогнозу у хворих з ГІМ, обчислені площі під кривими, встановлені граничні рівні та оцінене відношення ризиків несприятливого перебігу віддаленого післяінфарктного періоду у хворих із наявністю та відсутністю обчислених нами критеріїв (обрані показники й результати оцінки їх прогностичних якостей наведені в *табл. 6*).

Складність використання лейкоцитарних показників для прогнозування перебігу віддаленого післяінфарктного періоду полягає в тому, що прогностичне значення в цьому контексті мають скоріше не фіксовані значення окремих показників, а певні динамічні патерни взаємопов'язаних змін у складі та функції клітин лейкоцитарного пулу. На додаток, нами було з'ясовано, що рівень лімфоцитів на 10-ту добу пов'язаний з несприятливим прогнозом U-подібною залежністю (прогностично значущими при побудові відповідної ROC-кривої

Таблиця 6

Діагностичні властивості обраних лабораторних/інструментальних показників та їх критеріальних значень у хворих з гострим інфарктом міокарда групи 1 щодо виявлення схильності до ускладненого перебігу віддаленого (1 рік) післяінфарктного періоду

Показник	Площа під ROC-кривою	Обране значення критерію	Чутливість, %	Специфічність, %	ППЦ (НПЦ) %	Діагностична потужність, %	ВР (95 %ДІ)	Р
С-РБ, мг/л (10-та доба)	0,57±0,07	> 8,4	82,1	41,2	53,5 (73,7)	123,3	2,03 (0,91–4,53)	<0,1
ШКФ, мл/хв (10-та доба)	0,63±0,06 ¹	< 67	70,5	56,3	59,6 (67,5)	126,7	1,83 (1,11–3,02)	<0,05
ЛП, см (10-та доба)	0,63±0,06 ¹	> 4,15	68,6	63,6	60,0 (71,8)	132,2	2,13 (1,21–3,73)	<0,01
Лейкоцити, · 10 ⁹ /л (3-тя доба)	0,61±0,06 ¹	> 10	56,8	66,7	61,0 (62,7)	123,5	1,64 (1,06–2,52)	<0,05
Моноцити, · 10 ⁹ /л (1-ша доба)	0,56±0,06	< 0,18	47,7	72,9	61,8 (60,3)	120,6	1,56 (1,03–2,35)	<0,05
Моноцити, · 10 ⁹ /л (10-та доба)	0,56±0,06	> 0,21	56,8	62,5	58,1 (61,2)	119,3	1,50 (0,97–2,31)	<0,1
Лімфоцити, · 10 ⁹ /л (1-ша доба)	0,55±0,06	<1,39	54,6	66,7	60,0 (61,5)	121,2	1,56 (1,02–2,39)	<0,05
Лімфоцити, · 10 ⁹ /л (10-та доба)	0,62±0,06 ¹	<1,35 або > 2,7	50,0	83,3	73,3 (64,5)	133,3	2,03 (1,43–2,87)	<0,01
Гранулоцити, · 10 ⁹ /л (3-тя доба)	0,61±0,06	> 8,3	41,9	81,3	66,7 (60,9)	123,1	1,71 (1,14–2,56)	<0,05
Гранулоцити, · 10 ⁹ /л (10-та доба)	0,64±0,06 ¹	> 8,3	34,1	97,9	93,8 (61,8)	132,0	2,46 (1,80–3,36)	<0,005
NLR, ум. од. (10-та доба)	0,56±0,06	> 5,2	25,0	95,8	84,6 (58,2)	120,8	2,03 (1,43–2,87)	<0,01
PDW _c , % (10-та доба)	0,65±0,06 ¹	> 40	51,2	74,3	71,0 (55,3)	125,5	1,59 (1,08–2,35)	<0,05
P-LCR, % (10-та доба)	0,66±0,06 ¹	> 30	65,1	65,7	70,0 (60,5)	130,8	1,77 (1,14–2,76)	<0,05
mLI, ум. од.	0,72±0,05 ²	> 140	55,8	83,3	75,0 (67,8)	139,2	2,33 (1,53–3,55)	<0,0005
mLPI, ум. од.	0,80±0,05 ³	> 242	57,2	100,0	100,0 (66,0)	157,1	2,94 (2,02–4,29)	<0,00001

¹ Нижня межа 95 % довірчого інтервалу $\geq 0,5$. ² Нижня межа 95 % довірчого інтервалу $\geq 0,6$. ³ Нижня межа 95 % довірчого інтервалу $\geq 0,7$. ЛП – ліве передсердя.

виявилися лише значення менше $1,35 \cdot 10^9/\text{л}$ або більше $2,70 \cdot 10^9/\text{л}$). Із урахуванням усіх отриманих вище даних, а також даних, отриманих нами в нашій попередній роботі, присвяченій прогнозуванню госпітального перебігу ГІМ [2], нами був побудований модифікований лейкоцитарний індекс (modified leukocyte index, mLI), який би максимально враховував стадійність і індивідуальну значущість (у вигляді відповідних коефіцієн-

тів-множників) змін як кількості, так і питомої ваги різних популяцій лейкоцитів протягом госпітального періоду ГІМ:

$$mLI (\text{ум. од.}) = GRA_{10} \cdot 4 + MON_{10} + \text{абс. знач. } (2,025 - LYM_{10}) \cdot 14 + GRA \% 10 + MON \% 10 \cdot 5 + LYM \% 10 \cdot 0,05 + GRA_3 - MON_1 \cdot 8,$$

де: GRA₁₀ – кількість гранулоцитів на 10-ту добу ($\cdot 10^9/\text{л}$);

Таблиця 7

Діагностичні властивості комбінованих критеріїв у хворих з гострим інфарктом міокарда групи 1 щодо виявлення схильності до ускладненого перебігу віддаленого післяінфарктного періоду

Критерій 1 (10-та доба)	Критерій 2 (10-та доба)	Чутливість, %	Специфічність, %	ППЦ, %	НПЦ, %	Діагностична потужність, %	p
mLI > 124 ум. од.	та СКД-EPI < 67 мл/хв	55,8	86,1	80,0	66,1	142	0,0001
mLI > 140 ум. од.	та С-РБ > 8,4 мг/л	50,0	93,6	87,5	67,4	144	0,0002
	та/або ЛП > 4,15 см	88,6	56,4	64,6	84,6	145	<0,0001
mLPI > 242 ум. од.	та/або ЛП > 5,0 см	58,8	100,0	100,0	65,0	159	<0,0001
	та СКД-EPI < 41 мл/хв	64,3	96,7	96,4	65,9	161	<0,0001

MON10 – кількість моноцитів на 10-ту добу ($\cdot 10^9/\text{л}$);

LUM10 – кількість лімфоцитів на 10-ту добу ($\cdot 10^9/\text{л}$);

GRA %10 – відсоток гранулоцитів на 10-ту добу (%);

MON %10 – відсоток моноцитів на 10-ту добу (%);

LUM %10 – відсоток лімфоцитів на 10-ту добу (%);

GRA3 – кількість гранулоцитів на 3-тю добу ($\cdot 10^9/\text{л}$);

MON1 – кількість моноцитів на першу добу ($\cdot 10^9/\text{л}$).

Також, враховуючи незалежний прогностичний внесок показників PDWc та P_LCR, який дозволив підвищити діагностичні властивості лейкоцитарно-тромбоцитарного індексу, отриманого нами раніше [2], ми побудували модифікований показник лейкоцитарно-тромбоцитарного індексу (modified leukocyte-platelet index, mLPI), який обчислюється за формулою:

$$mLPI (\text{ум. од.}) = mLI + PDWc10 \cdot 2 + P_LCR10 \cdot 0,4,$$

де: mLI – модифікований лейкоцитарний індекс (ум. од.);

PDWc10 – значення показника PDWc на 10-ту добу (%);

P_LCR10 – значення показника P_LCR на 10-ту добу (%).

Так, найбільшу інформативність щодо виявлення хворих з несприятливим 1-річним прогнозом мав показник модифікованого лейкоцитарно-тромбоцитарного індексу mLPI (площа під кривою $0,80 \pm 0,05$ (0,70–0,90)) і його значення більше 242 ум. од. (чутливість 57,2 %; специфічність 100,0 %; позитивна передбачувальна цінність (ППЦ) 100,0 %; негативна передбачувальна цінність (НПЦ) 66,0 %; діагностична міць 157,1 %; ВР 2,94 (2,02–4,29); статистична значущість при розділенні груп за цим критерієм $p < 0,00001$). Також значущою була інформативність модифікованого лейкоцитарного індексу mLI (площа під кривою $0,72 \pm 0,05$ (0,61–0,83), при значеннях більше

140 ум. од. чутливість 55,8 %; специфічність 83,3 %; ППЦ 75,0 %; НПЦ 67,8 %; діагностична міць 139,2 %; ВР 2,33 (1,53–3,55); статистична значущість при розділенні груп за цим критерієм $p < 0,0005$). З практичної точки зору це дуже важливо, оскільки обчислення цього показника не вимагає дослідження негомogeneousності тромбоцитів за розміром (виконання якого не завжди є технічно можливим в умовах реальної клінічної практики).

Комбінування зазначених вище критеріїв, побудованих на динаміці показників лейкоцитарного складу крові (mLI та mLPI), з іншими лабораторними (ШКФ СКД-EPI, С-РБ на 10-ту добу ГІМ) та ехокардіографічними (розмір ЛП на 10-ту добу ГІМ) критеріями дозволило дещо збільшити інформативність отриманих у результаті комбінованих критеріїв (результати наведені в *табл. 7*).

На наступному етапі роботи було проведено перевірку отриманих для лейкоцитарних маркерів прогностичних критеріїв несприятливого перебігу віддаленого (1 рік) післяінфарктного періоду в проспективній групі 2 ($n=56$). Як комбіновану кінцеву точку (ККТ) вивчали настання великих кардіоваскулярних подій (смерть, інсульт, загострення ІХС, у тому числі з потребою в ревааскуляризації, поява ознак застійної СН або декомпенсації з приводу СН, яка призвела до госпіталізації), що було зафіксоване у 28 (50,0 %) випадках. Підгрупи з наявністю та відсутністю ККТ відрізнялися між собою за віком, рівнем гемоглобіну та ШКФ, що було враховано при аналізі. Для всіх досліджуваних критеріїв було оцінено відношення ризиків (ВР) та побудовані ROC-криві з оцінкою прогностичних властивостей. Результати оцінювання наведено на *рис. 1* і в *табл. 8*.

Згідно з результатами аналізу, найбільш інформативним серед лейкоцитарних маркерів несприятливого перебігу віддаленого (1 рік) післяінфарктного періоду при виявленні схильності до настання ККТ у проспективному дослідженні виявилися значення показників mLI > 140 ум. од.

Таблиця 8

Діагностичні властивості обраних лабораторних показників та їх критеріальних значень у хворих проспективного спостереження (n=56) щодо виявлення схильності до настання ККТ протягом одного року після гострого інфаркту міокарда

Показник (10-та доба)	Площа під ROC-кривою	Обране значення критерію	Чутливість, %	Специфічність, %	ППЦ, %	НПЦ, %	Діагностична потужність, %	P
Лейкоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,60	> 10,0	39,3	89,3	78,6	59,5	128,6	<0,05
Лімфоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,62	<1,35 або > 2,7	50,0	82,1	73,7	62,2	132,1	<0,05
Гранулоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,63	> 8,3	32,1	92,9	81,8	57,8	125,0	<0,05
NLR, ум. од.	0,70	> 5,2	42,9	96,4	92,3	62,8	139,3	<0,001
mLI, ум. од.	0,71	> 140	75,0	82,1	80,8	76,7	157,1	<0,0001
mLPI, ум. од.	0,71	> 242	67,9	89,3	86,4	73,5	157,1	<0,0001

(BP 3,46 [1,76–6,80]) та mLPI > 140 ум. од. (BP 3,26 [1,82–5,85]), площа під кривою 0,71 для обох показників ($p < 0,0001$). Дещо менша інформативність була притаманна показнику NLR > 5,2 ум. од. (BP 2,48 [1,63–3,77]) та площа під кривою 0,70 ($p < 0,001$). Інші лейкоцитарні критерії були значно менш інформативними.

Враховуючи досить велику кількість випадків настання кардіальної смерті у проспективній групі (10 випадків, або 17,8 % протягом 1 року спостереження), нами було проведено аналіз прогностичних властивостей лейкоцитарних марке-

рів відносно кардіальної смерті з побудуванням ROC-кривих та обранням відповідних граничних значень. Підгрупи з наявністю та відсутністю кардіальної смерті також відрізнялися між собою за віком, рівнем гемоглобіну і ШКФ, що було враховано при аналізі. Результати оцінювання наведено на *рис. 2* і в *табл. 9*.

Згідно з результатами аналізу, найбільш інформативним серед лейкоцитарних маркерів несприятливого перебігу віддаленого (1 рік) післяінфарктного періоду при виявленні схильності до настання кардіальної смерті у проспективному

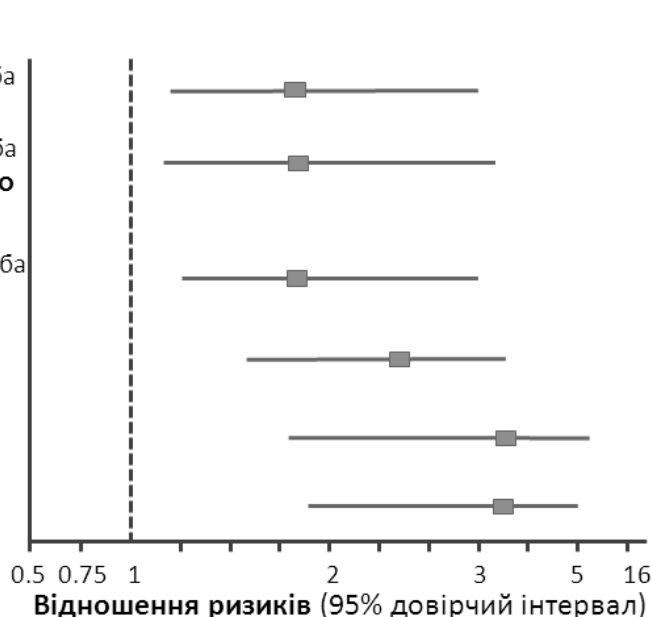
Показник:Лейкоцити 10 доба
> $10 \times 10^9/\text{л}$ Лімфоцити 10 доба
< $1,35 \times 10^9/\text{л}$ або
> $2,7 \times 10^9/\text{л}$ Нейтрофіли 10 доба
> $8,3 \times 10^9/\text{л}$ NLR на 10 добу
> 5,2 умов.од.mLI (1-10 доба)
> 140 умов.од.mLPI (1-10 доба)
> 242 умов.од.

Рис. 1. Оцінка діагностичних властивостей лейкоцитарних маркерів несприятливого перебігу віддаленого (1 рік) післяінфарктного періоду (смерть, загострення ІХС, у тому числі з потребою в ревазуляризації, інсульт, розвиток/декомпенсація СН) у проспективному дослідженні (n=56).

Таблиця 9

Діагностичні властивості обраних лабораторних показників та їх критеріальних значень у хворих проспективного спостереження (n=56) щодо виявлення схильності до настання кардіальної смерті протягом одного року після гострого інфаркту міокарда

Показник (10-та доба)	Площа під ROC-кривою	Обране значення критерію	Чутливість, %	Специфічність, %	ППЦ, %	НПЦ, %	Діагностична потужність, %	P
Лейкоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,70	> 10,0	60,0	82,6	42,9	90,5	142,6	<0,05
Лімфоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,63	<1,2 або > 2,8	60,0	76,1	35,3	89,4	136,1	<0,05
Гранулоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,72	> 9,5	50,0	97,83	83,3	90,0	147,8	<0,001
NLR, ум. од.	0,76	> 6,4	60,0	89,1	54,6	91,1	149,1	<0,01
mLI, ум. од.	0,78	> 159	80,0	87,0	57,1	95,2	167,0	<0,0001
mLPI, ум. од.	0,84	> 245	87,5	78,1	43,8	97,0	166,0	<0,0001

дослідженні виявилися значення показників mLPI (площа під кривою 0,84) > 245 ум. од. (BP 14,4 [1,94–107,6]; чутливість 87,5 %; специфічність 78,1 %; ППЦ 43,8 %; НПЦ 97,0 %) та mLI (площа під кривою 0,78) > 159 ум. од. (BP 12,0 [2,88–50,0]; чутливість 80,0 %; специфічність 87,0 %; ППЦ 57,1 %; НПЦ 95,2 %); $p < 0,0001$ для обох показників. Показнику NLR (площа під кривою 0,76) > 6,4 ум. од. була притаманна відносно менша інформативність (BP 6,14 [2,08–18,1]; $p < 0,01$). Також потужним предиктором настання кардіальної смерті виявився показник рівня гранулоцитів (площа під кривою 0,72) > $9,5 \cdot 10^9/\text{л}$

(BP 8,33 [3,37–20,1]; $p < 0,001$). Інші лейкоцитарні критерії були значно менш інформативні.

На підставі отриманих даних був створений комп'ютерний алгоритм для спрощення оцінки ризику хворих з ГІМ із використанням розроблених нами критеріїв.

ОБГОВОРЕННЯ

Відповідь імунної системи під час ГКС має досить суперечливий профіль, створюючи як позитивні, так і негативні передумови для загосення

Показник:

Лейкоцити 10 доба
> $10 \cdot 10^9/\text{л}$

Лімфоцити 10 доба
< $1,2 \cdot 10^9/\text{л}$ або
> $2,8 \cdot 10^9/\text{л}$

Нейтрофіли 10 доба
> $9,5 \cdot 10^9/\text{л}$

NLR на 10 добу
> 6,4 умов.од.

mLI (1-10 доба)
> 159 умов.од.

mLPI (1-10 доба)
> 245 умов.од.

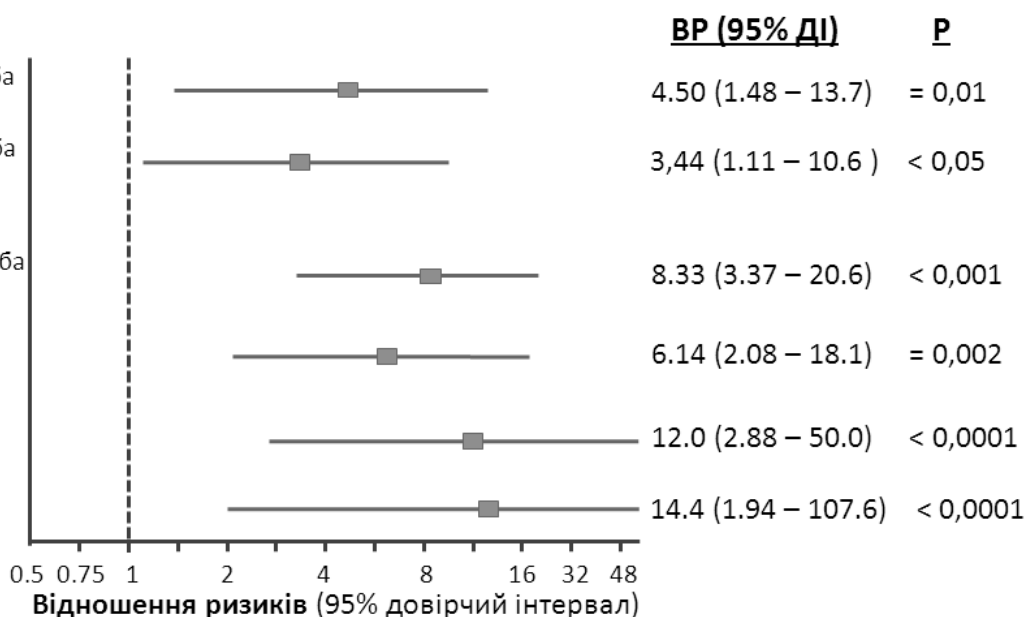


Рис. 2. Оцінка діагностичних властивостей лейкоцитарних маркерів несприятливого перебігу віддаленого (1 рік) післяінфарктного періоду (кардіальна смерть) в проспективному дослідженні (n=56).

інфарктного пошкодження та клінічного перебігу захворювання, що, зокрема, пов'язане з протиспорованою активністю різних лейкоцитарних популяцій у динаміці захворювання [29]. Тому, незважаючи на певну прогностичну потужність показника загальної кількості лейкоцитів [10], у прогнозуванні тяжкості перебігу захворювання та віддалених наслідків більша інформативність притаманна показникам, які враховують співвідношення між окремими субпопуляціями лейкоцитів і тромбоцитів [7, 25]. У нашому дослідженні була підтверджена прогностична інформативність показника NLR у пацієнтів з ГІМ, що збігається з даними літератури відносно прогнозування за його допомогою гострого тромбозу стента у хворих з ГІМ [4] та смерті упродовж 6 місяців після коронарних втручань [5].

Ще одним маркером підвищеного ризику кардіальної смерті в нашому дослідженні виявився показник кількості гранулоцитів, що також має теоретичне і клінічне обґрунтування за даними літератури [31]. Водночас лімфоцитарний пул складається як із прозапальних Т-хелперів 1/2 типів та окремих субпопуляцій В-клітин, так і з протизапальних Т-регуляторних клітин та В2-клітин, які стримують імунну відповідь і обмежують запалення, причому за умов ГКС зменшення рівня лімфоцитів відбувається переважно за рахунок Т-регуляторних клітин і має здебільшого «прозапальний» сенс у хворих з ГКС [33].

Враховуючи прозапальну роль гранулоцитів та суперечливий внесок лімфоцитів і моноцитів у розвиток інфаркту міокарда та його загоєння [14], а також вірогідну прозапальну роль лейкоцитарно-тромбоцитарних асоціацій [21] із залученням великих незрілих протромбогенних тромбоцитів (які є більш реактивними та менше піддаються впливу антиагрегантної терапії) [13, 16, 27], нами було створено комплексні маркери, які б враховували вищенаведені особливості клітинного імунітету у хворих з ГІМ краще, ніж окремі показники загальноклінічного аналізу крові та вже відомі гематологічні індекси.

Так, створені нами лейкоцитарно-тромбоцитарний індекс (mLPI) і його спрощений варіант (mLI), які є модифікацією створеного нами раніше лейкоцитарно-тромбоцитарного індексу [2], виявилися більш інформативними, ніж широко відомий NLR та окремі показники загальноклінічного аналізу крові, у передбаченні настання віддалених несприятливих подій (включаючи кардіальну смерть) у хворих з ГІМ.

Обмеження роботи. Дослідження є одноцентровим та проведене в умовах рутинного використання первинної реваскуляризації міокарда в більшості хворих з ГІМ на тлі призначення сучасної

фармакотерапії, тому не можна поширювати отримані нами результати на когорту хворих без первинного перкутанного коронарного втручання та/або з фармакологічною реперфузією. Крім того, внаслідок недостатньої кількості хворих у досліджуваній вибірці нами були об'єднані ускладнення ГІМ з різними механізмами їх виникнення, що потребує подальших досліджень за участю більшої кількості хворих. Цей недолік був певною мірою компенсований окремим аналізом відносно кардіальної смерті, проведеним у проспективній когорті. Також обмеженням дослідження є відсутність даних динамічної оцінки статусу хворих та контролю за їх лікуванням протягом періоду спостереження (особливо з огляду на досить високу частоту настання кардіальної смерті протягом року в проспективній групі). Ця та інші клінічні особливості (пов'язані, насамперед, з пандемією COVID-19 та відповідними карантинними обмеженнями) певною мірою обмежують поширення результатів нашого дослідження на всю когорту хворих з ГІМ в Україні. Крім того, прогностична спроможність у передбаченні критеріїв настання кардіальної смерті, що їх було розроблено для оцінки ризику настання ККТ, є знахідкою, тому, можливо, корекції в цьому відношенні потребують не лише граничні значення критеріїв, а й формулювання самих показників (з метою підвищення їх інформативності). Усе це вимагає проведення більш масштабних досліджень для уточнення та верифікації отриманих перших результатів.

ВИСНОВКИ

1. Кількісні та відсоткові показники лейкоцитарної ланки крові, а також показники гетерогенності тромбоцитів за розміром, оцінені в динаміці госпітального періоду гострого інфаркту міокарда, мають високі прогностичні властивості при виявленні схильності до ускладненого перебігу віддаленого періоду захворювання (як комбінованої кінцевої точки, так і настання кардіальної смерті). Особливо це стосується комбінованих показників, які враховують водночас зрушення лейкоцитарної та тромбоцитарної ланки.

2. Лейкоцитарний індекс, модифікований з метою врахувати виявлені нами динамічні зміни лейкоцитарної ланки, асоційовані з несприятливим віддаленим прогнозом (mLI), очікувано виявився найбільш потужним з оцінених нами прогностичних критеріїв у прогнозуванні комбінованої кінцевої точки (площа під кривою $0,72 \pm 0,05$ ($0,61-0,83$), при значеннях більше 140 ум. од. ВР 2,33 ($1,53-3,55$); $p < 0,0005$), особливо в модифікації лейкоцитарно-тромбоцитарного індексу з

додаванням інформації про негомогенність тромбоцитів за розміром (площа під кривою $0,80 \pm 0,05$ ($0,70-0,90$); його значенням більше 242 ум. од. притаманні чутливість 57,2 %, специфічність 100,0 %, позитивна передбачувальна цінність 100,0 %, негативна передбачувальна цінність 66,0 %, ВР 2,94 ($2,02-4,29$), статистична значущість при розділенні груп за цим критерієм $p < 0,00001$).

3. Отримані критерії валідизовані в аналізі проспективної когорти хворих, де також була виявлена здатність критеріїв, побудованих на індексах mLI та mLPI, прогнозувати настання кардіальної смерті протягом року після гострого інфаркту міокарда (причому, їх прогностична потужність перевищувала таку для показника NLR

та окремих лейкоцитарних і тромбоцитарних показників загальноклінічного аналізу крові), проте ці перші результати потребують подальших досліджень (і, можливо, модифікації індексів для підвищення їх інформативності).

4. Отримані критерії можуть ефективно доповнювати інформацію, яку надають інші клінічні маркери несприятливого прогнозу (зниження фракції викиду лівого шлуночка та швидкості клубочкової фільтрації, збільшення рівня С-реактивного білка та розміру лівого передсердя) у хворих з гострим інфарктом міокарда. Створений нами комп'ютерний алгоритм дозволяє спростити оцінку ризику хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST на підставі аналізу розроблених критеріїв.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження, аналіз результатів – О.П., Т.Т.; збір матеріалу – О.Ш., І.Т., О.Д.; статистичне опрацювання даних – О.Ш.; оформлення статті – О.Д.

Література

1. Пархоменко О.М., Амосова К.М., Дзяк Г.В. та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України щодо ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST // Укр. кардіол. журн.– 2013.– Додаток 3.
2. Пархоменко О.М., Шумаков О.В., Талаєва Т.В. та ін. Нові можливості оцінювання ризику розвитку госпітальних ускладнень у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST за даними вивчення клітинного складу крові // Укр. кардіол. журн.– 2021.– № 1 (28).– С. 7–18.
3. All WHO fact sheets: Cardiovascular diseases (CVDs), 11 jun 2021.
4. Ayka B., Akin F., Celik O. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is related to stent thrombosis and high mortality in patients with acute myocardial infarction // *Angiology.*– 2015.– Vol. 66 (6).– P. 545–552. doi: 10.1177/0003319714542997.
5. Azab B., Zaher M., Weiserbs K.F. et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.*– 2010.– Vol. 106 (4).– P. 470–476. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.03.062.
6. Baginda Yusuf Siregar, Refli Hasan, Rahmad Isnanta. Association of Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) and Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) with Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Score in Acute Coronary Syndrome // *Intern. J. Research and Review.*– 2021.– Vol. 8 (5). doi: 10.52403/ijrr.20210501.
7. Budzianowski J., Pieszko K., Burchardt P. et al. The Role of Hematological Indices in Patients with Acute Coronary Syndrome // *Disease Markers.*– 2017. doi: 10.1155/2017/3041565.
8. Causes of Death. GBD Compare. 2019. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/#settings=c22f4161680a3bc28a811e8acc7e8dd2a5e05e45>
9. Cesari F., Marcucci R., Gori A.M. et al. Reticulated platelets predict cardiovascular death in acute coronary syndrome patients // *Thromb. Haemostasis.*– 2013.– Vol. 109 (5).– P. 846–853. doi: 10.1160/TH12-09-0709.
10. Chia S., Nagurney J.T., Brown D.F. et al. Association of leukocyte and neutrophil counts with infarct size, left ventricular function and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.*– 2009.– Vol. 103 (3).– P. 333–337. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.09.085.
11. Choi D.H., Kobayashi Y., Nishi T. et al. Combination of mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio predicts long-term major adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention // *Angiology.*– 2019.– Vol. 70 (4).– P. 345–351. doi: 10.1177/0003319718768658.
12. Dentali F., Nigro O., Squizzato A. et al. Impact of neutrophils to lymphocytes ratio on major clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis of the literature // *Intern. J. Cardiology.*– 2018.– Vol. 266.– P. 31–37. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.02.116.
13. Desai K.N., Patel K., Shah M. et al. A study of platelet volume indices (PVI) in patients of coronary artery disease and acute myocardial infarction tertiary care hospital // *Int. J. Adv. Res.*– 2013.– Vol. 1 (6).– P. 185–191.
14. Frantz S., Hofmann U., Fraccarollo D. Monocytes/macrophages prevent healing defects and left ventricular thrombus formation after myocardial infarction // *F.A.S.E.B. J.*– 2013.– Vol. 3.– P. 871–881. doi: 10.1096/fj.12-214049.
15. Frostegard J. The immune system in atherosclerosis. Immunomodulatory or antiinflammatory treatment that is effective against atherosclerosis and its complications are needed to ensure the hypothesis // *Lakartidningen.*– 2013.– Vol. 110 (43–44).– P. 1931–1934.
16. Gawlita M., Wasilewski J., Osadnik T. et al. Mean platelet

- volume and platelet-large cell ratio as prognostic factors for coronary artery disease and myocardial infarction // *Folia Cardiologica.*– 2015.– Vol. 10 (6).– P. 418–422. doi: 10.5603/FC.2015.0079.
17. Hong D., Choi K.H., Song Y.B. et al. Prognostic implications of post-percutaneous coronary intervention neutrophil-to-lymphocyte ratio on infarct size and clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction // *Sci Rep.*– 2019.– Vol. 9 (1).– 9646. Published 2019 Jul 4. doi: 10.1038/s41598-019-46117-8.
 18. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. ESC Scientific Document Group, 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.*– 2018.– Vol. 39 (2).– P. 119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
 19. Idzkowska E., Eljaszewicz A., Miklasz P. et al. The role of different monocyte subsets in the pathogenesis of atherosclerosis and acute coronary syndromes // *Scand. J. Immunol.*– 2015.– Vol. 82 (3).– P. 163–173. doi: 10.1111/sji.12314.
 20. Kaptoge S., Angelantonio E.D. Emerging risk factors collaboration C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction // *New Engl. J. Medicine.*– 2012.– Vol. 367 (14).– P. 1310–1320. doi: 10.1056/NEJMc1213688.
 21. Kossmann H., Rischplerl Ch., Hanus F. et al. Monocyte-platelet aggregates affect local inflammation in patients with acute myocardial infarction // *Int. J. Cardiol.*– 2019.– Vol. 287.– P. 7–12. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.04.009.
 22. Liu J., Ao W., Zhou J., Luo P. et al. The correlation between PLR-NLR and prognosis in acute myocardial infarction // *Amer. J. Transl. Res.*– 2021.– Vol. 13 (5).– P. 4892–4899.
 23. Malhotra R., Marcelli D., von Gersdorff G. et al. Relationship of neutrophil-to-lymphocyte ratio and serum albumin levels with C-reactive protein in hemodialysis patients: results from 2 International Cohort Studies // *Nephron.*– 2015.– Vol. 130 (4).– P. 263–270. doi: 10.1159/000437005.
 24. McEvoy M., Attia J., Thakkinian A. Neutrophil lymphocyte ratio and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis // Published online.– 2018.– 11. doi: 10.1155/2018/2703518.
 25. Nikolsky E., Grines C.L., Cox D.A. et al. Impact of baseline platelet count in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction (from the CADILLAC trial) // *Am. J. Cardiol.*– 2007.– Vol. 99 (8).– P. 1055–1061. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.11.066.
 26. Oylumlu M., Yıldız A., Oylumlu M. et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is a predictor of in-hospital mortality patients with acute coronary syndrome // *Anatol. J. Cardiol.*– 2015.– Vol. 15 (4).– P. 277–283. doi: 10.5152/akd.2014.5366.
 27. Rechciński T., Jasińska A., Forys J. et al. Prognostic value of platelet indices after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention // *Cardiol. J.*– 2013.– Vol. 20.– P. 491–498. doi: 10.5603/CJ.2013.0134.
 28. Rieckmann M., Delgobo M., Gaal C. et al. Myocardial infarction triggers cardioprotective antigen-specific T helper cell responses // *J. Clin. Investig.*– 2019.– Vol. 130.– P. 4922–4936. doi: 10.1172/JCI123859.
 29. Shiyovich A., Gilutz H., Plakht Y. White blood cell subtypes are associated with a greater-long-term risk of death after acute myocardial infarction // *Tex. Heart. Inst. J.*– 2017.– Vol. 44 (3).– P. 176–188. doi: 10.14503/THIJ-16-5768.
 30. Shumilah A.M., Othman A.M., Al-Madhangi A.K. Accuracy of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios as new inflammatory markers in acute coronary syndrome // *BMC Cardiovasc. Disord.*– 2021.– Vol. 422. doi: 10.1186/s12872-021-02236-7.
 31. Silvestre-Roig C., Braster Q., Ortega-Gomez A., Soehnlein O. Neutrophils as regulators of cardiovascular inflammation // *Nature Reviews Cardiology.*– 2020. doi: 10.1038/s41569-019-0326-7.
 32. Verdoia M., Nardin M., Gioscia R. et al. Atherosclerosis Study Group (NAS). Higher neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) increases the risk of suboptimal platelet inhibition and major cardiovascular ischemic events among ACS patients receiving dual antiplatelet therapy with ticagrelor // *Vascul. Pharmacol.*– 2020.– Vol. 132.– P. 106765. doi: 10.1016/j.vph.2020.106765.
 33. Zouridakis E.G., Garcia-Moll X., Koski J.C. Usefulness of the blood lymphocyte count in predicting recurrent instability and death in patients with unstable angina pectoris // *Amer. J. Cardiology.*– 2000.– Vol. 86 (4).– P. 449–451. doi: 10.1016/s0002-9149(00)00963-2.

Показатели лейкоцитарного и тромбоцитарного звена крови в динамике госпитального периода у больных с острым инфарктом миокарда: возможность использования для оценки риска развития отдаленных осложнений**А.Н. Пархоменко, А.В. Шумаков, Т.В. Талаева, И.В. Третьяк, Е.В. Довгань**

ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев

Цель работы – на основе изучения динамических изменений клеточного состава крови в течение госпитального периода у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) разработать новый метод оценки риска развития отдаленных осложнений и адаптировать его к практическому применению в широкой клинической практике.

Материалы и методы. В исследование включили 148 больных с ОИМ, которые в период с января 2014 г. по июнь 2020 г. были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии с предварительным диагнозом острый коронарный синдром с элевацией сегмента ST на ЭКГ. Часть больных была оценена ретроспективно, они составили группу 1 (n=92). В группу 2 (n=56) вошли пациенты, которые были исследованы проспективно с целью валидации разработанного метода оценки риска возникновения отдаленных осложнений ОИМ. По клинико-анамнестическим характеристикам и проведенному лечению группы больных не отличались. Исследование предусматривало 1-летний период наблюдения. В качестве конечной точки в группе 1 использовали: смерть, инсульт, обострение ИБС – в том числе, с потребностью в реваскуляризации, появление признаков застойной сердечной недостаточности или декомпенсации по поводу сердечной недостаточности, которая привела к госпитализации (дополнительно в группе 2 был проведен анализ относительно наступления кардиальной смерти).

Результаты и обсуждение. На основе анализа клинического профиля и динамики лабораторных показателей у больных с наступлением конечной точки были построены комплексные показатели – модифицированный лейкоцитарный индекс (mLI), который содержит значения количества и процента гранулоцитов, лимфоцитов и моноцитов на 1-е, 3-и и 10-е сутки ОИМ, и модифицированный лейкоцитарно-тромбоцитарный индекс (mLPI), который дополнительно включает в себя показатели негомогенности тромбоцитов по размеру (PDWс и P-LCR). Данные индексы с их предельными значениями (mLI > 140 усл. ед. и mLPI > 242 усл. ед.) были более информативны в предвидении отдаленных кардиоваскулярных событий, чем другие лабораторные маркеры (включая нейтрофильно-лейкоцитарное отношение, NLR). В проспективном исследовании (группа 2) показатели mLI и mLPI также оказались информативнее других маркеров (в частности, чем показатель NLR) при определении склонности к возникновению как комбинированной конечной точки (площади под кривой 0,71 для обоих; $p < 0,0001$), так и смерти (площади под кривой 0,78 и 0,84, соответственно; $p < 0,0001$). На основе полученных данных создан компьютерный алгоритм, упрощающий оценку риска у больных с ОИМ при помощи разработанных показателей.

Выводы. Новые маркеры высокого риска отдаленных событий у больных с ОИМ, разработанные на основе лейкоцитарно-тромбоцитарных показателей общего анализа крови, информативнее известных аналогов и могут быть применены в практике здравоохранения.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, общий анализ крови, прогноз, лейкоцитарно-тромбоцитарный индекс.

Leukocyte and platelet markers of blood in the dynamics of the hospital period in patients with acute myocardial infarction: the ability to predict the development of long-term adverse events

О.М. Parkhomenko, T.V. Talaeva, O.V. Shumakov, I.V. Tretyak, O.V. Dovhan

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to create a new method of assessing the development of long-term complications in STEMI patients by studying blood cell composition and its adaptation to practical application in general clinical practice.

Materials and methods. The study was involved 148 patients with acute myocardial infarction (AMI) who was admitted from January 2014 to June 2020 to the intensive care unit. Some patients were evaluated retrospectively and were in group 1 (n=92). Group 2 – 56 patients, who were studied prospectively. The groups of patients did not differ in clinical and anamnestic characteristics and treatment. The study provided an annual observation period. The endpoint in group 1 was: death, stroke, exacerbation of coronary heart disease – including the need for revascularization, the development or decompensation for heart failure, which led to hospitalization (in addition, group 2 was analyzed for onset of cardiac death).

Results and discussion. There complex indicators were built, based on the analysis of the clinical profile and dynamics of laboratory parameters in patients with the onset of the endpoint – a modified leukocyte index (mLI), which contains the values of the number and percentage of granulocytes, lymphocytes and monocytes on days 1, 3 and 10 of STEMI and leukocyte-platelet index (mLPI), which additionally includes indicators of platelet inhomogeneity in size (PDWc and P-LCR). These indices with their limit values (mLI > 140 units and mLPI > 242 units) were more informative in predicting distant cardiovascular events than other laboratory markers (including neutrophil-leukocyte ratio, NLR). In a prospective study branch (group 2), the mLI and mLPI indicators also turned out to be more informative than other markers (in particular, the NLR indicator) in determining the propensity to occur as a combined endpoint (area under the curve 0.71 for both; $p < 0.0001$), so and death (areas under the curve 0.78 and 0.84, respectively; $p < 0.0001$). Based on the data obtained, a computer algorithm has been created that simplifies the risk assessment in AMI patients using the developed indicators.

Conclusions. Created leukocyte and leukocyte-platelet indices are highly informative in predicting the risk of complications in patients within a year after AMI.

Key words: acute myocardial infarction, general blood test, prognosis, leukocyte-platelet index.