

## Роль гематологических показателей в качестве предикторов летального исхода у пациентов пожилого и старческого возраста в госпитальном периоде

Л.В. Борисова<sup>1,2</sup>, С.А. Рукавишников<sup>2,3</sup>, А.С. Пушкин<sup>1,2,3</sup>, Т.А. Ахмедов<sup>2,3</sup>, В.В. Яковлев<sup>4</sup>

<sup>1</sup> НИЦ «Санкт-Петербургский Институт биорегуляции и геронтологии»  
197110, г. Санкт-Петербург, просп. Динамо, 3

<sup>2</sup> Городская многопрофильная больница № 2  
194354, г. Санкт-Петербург, Учебный пер., 5

<sup>3</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. академика И.П. Павлова Минздрава России  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

<sup>4</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова  
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

### Резюме

Актуальность разработки алгоритмов прогноза неблагоприятных исходов, в том числе летального исхода у пациентов пожилого и старческого возраста, не вызывает сомнений. Среди потенциальных предикторов рассматриваются гематологические показатели. Клинический анализ крови – один из наиболее доступных методов диагностики в практической медицине, отражающий системные патологические процессы в организме человека на основе количественной оценки ее клеточного состава и морфологии. Целью настоящего исследования было оценить гематологические показатели в качестве предикторов летального исхода на госпитальном этапе у пациентов пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом (ОКС). **Материал и методы.** В исследование включено 277 пациентов с ОКС. Гематологические показатели регистрировали с использованием анализатора CELL-DYN Sapphire (Abbott Laboratories, США), в том числе рассчитывали нейтрофильно-лимфоцитарный и тромбоцитарно-лимфоцитарный индексы. **Результаты.** Увеличение общего количества лейкоцитов ( $10,45 \times 10^9/\text{л}$ ) у пациентов с ОКС в возрасте 60–74 лет при госпитализации связано с более высоким риском развития летального исхода на госпитальном этапе. Среди пациентов с ОКС в возрасте 75–89 лет риск летального исхода сопряжен со следующими изменениями в периферической крови при поступлении: абсолютное количество эозинофилов менее  $0,086 \times 10^9/\text{л}$ , абсолютное количество базофилов более  $0,079 \times 10^9/\text{л}$  и тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс ниже 31,06.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, гематологические показатели, предикторы, пожилой и старческий возраст.

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

**Автор для переписки:** Борисова Л.В., e-mail: LuciBor@yandex.ru

**Для цитирования:** Борисова Л.В., Рукавишников С.А., Пушкин А.С., Ахмедов Т.А., Яковлев В.В. Роль гематологических показателей в качестве предикторов летального исхода у пациентов пожилого и старческого возраста в госпитальном периоде. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (6): 89–98. doi: 10.15372/SSMJ20200609

## The role of hematological parameters as predictors of mortality in elderly patients in the hospital period

L.V. Borisova<sup>1,2</sup>, S.A. Rukavishnikova<sup>2,3</sup>, A.S. Pushkin<sup>1,2,3</sup>, T.A. Ahmedov<sup>2,3</sup>, V.V. Yakovlev<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology  
St. Petersburg, Dinamo av., 3

<sup>2</sup> City multidisciplinary hospital № 2  
St. Petersburg, Uchebnyj lane, 5

<sup>3</sup> First Pavlov State Medical University of St. Petersburg of Minzdrav of Russia  
St. Petersburg, Lev Tolstoy str., 6-8

<sup>4</sup> Military medical Academy of S.M. Kirov  
St. Petersburg, Akademik Lebedev str., 6

### Abstract

The development of algorithms for predicting adverse outcomes, including death in elderly and senile patients, is an urgent issue. Potential predictors include hematologic parameters. A clinical blood test is one of the most affordable diagnostic methods in practical medicine, reflecting systemic pathological processes in the human body based on a quantitative assessment of the cellular composition and blood morphology. The aim of this study was to evaluate hematological parameters as predictors of in-hospital mortality in patients of the elderly and senile age with acute coronary syndrome. **Material and methods.** The study included 277 patients with acute coronary syndrome. The study of hematological parameters was carried out on a CELL-DYN Sapphire hematology analyzer (Abbott Laboratories, USA). The values of neutrophil-lymphocytes ratio and platelet-lymphocytes ratio were also evaluated as predictors of in-hospital mortality. **Results.** High content of leukocytes (above  $10.45 \times 10^9/l$ ) during hospitalization in patients with ACS aged 60–74 years are associated with a higher risk of death at the hospital stage. Among patients with ACS aged 75–89 years, the risk of death is associated with the following changes in peripheral blood upon admission: a decrease in the absolute number of eosinophils below  $0.086 \times 10^9/l$ , an increase in the absolute number of basophils above  $0.079 \times 10^9/l$  and a decrease in platelet-lymphocytes ratio below 31.06.

**Key words:** acute coronary syndrome, hematological parameters, predictors, elderly and senile age.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author:** Borisova L.V., e-mail: LuciBor@yandex.ru

**Citation:** Borisova L.V., Rukavishnikova S.A., Pushkin A.S., Ahmedov T.A., Yakovlev V.V. The role of hematological parameters as predictors of mortality in elderly patients in the hospital period. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (6): 89–98. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200609

### Введение

Под острым коронарным синдром (ОКС) определяют все острые ситуации, возникающие при заболеваниях коронарных сосудов и приводящие к нестабильной стенокардии либо к инфаркту миокарда. Данная патология представляет собой сложный спектр патофизиологических механизмов, следствием чего является разнообразие клинической картины [1]. Стратификация риска играет решающую роль в ведении лиц с ОКС и позволяет на госпитальном этапе лучше охарактеризовать пациента и разработать подходящую краткосрочную и долгосрочную стратегию лечения [2, 3]. Несмотря на то что на данный момент

существует множество оценок по определению краткосрочных и долгосрочных рисков, продолжается работа над новыми шкалами, а также усовершенствованием уже имеющихся. Такие оценки рисков, как GUSTO, TIMI, PURSUIT и Simple Risk Index, представляют собой более старые шкалы, полученные в исследованиях с использованием терапевтических стратегий, которые больше не отражают текущую практику. Одним из самых надежных алгоритмов для прогнозирования как краткосрочных, так и долгосрочных неблагоприятных исходов, является показатель GRACE [4].

Заболеваемость инфарктом миокарда (ИМ) как одной из форм ОКС увеличивается с возрас-

том, в среднем он составляет более 60 лет [5–9]. Среди пациентов пожилого и старческого возраста высока вероятность наступления летального исхода как на догоспитальном, так и на госпитальном этапе. Актуальность разработки алгоритмов прогноза неблагоприятных исходов, в том числе летального, у таких больных не вызывает сомнений. Среди потенциальных предикторов наступления неблагоприятного исхода рассматриваются гематологические показатели [10–12]. Клинический анализ крови представляет собой один из наиболее доступных методов диагностики в практической медицине, отражающий системные патологические процессы в организме человека на основе количественной оценки ее клеточного состава и морфологии. Целью настоящего исследования явилась оценка значимости гематологических показателей в прогнозировании летального исхода на госпитальном этапе у пациентов с ОКС пожилого и старческого возраста.

### Материал и методы

В исследование включено 277 пациентов, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии СПб ГБУЗ «Городская многопро-

фильная больница № 2». Инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию диагностировали на основании клинической картины, данных ЭКГ и показателей лабораторных маркеров повреждения миокарда (высокочувствительный тропонин I). Пациенты были разделены на две группы: лица пожилого (60–74 года) и старческого возраста (75–89 лет). Каждую из групп составили две подгруппы: с летальным исходом и без него. Клинико-демографические характеристики приведены в табл. 1. У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании, одобренное этическим комитетом АНО НИЦ «Санкт-Петербургский Институт биорегуляции и геронтологии».

Образцы крови для исследования получали путем венепункции поверхностных вен локтевого сгиба в пробирки типа Vacutainer с антикоагулянтом K<sub>3</sub>-ЭДТА. Исследование гематологических показателей проводилось на анализаторе CELL-DYN Sapphire (Abbott Laboratories, США) с определением следующих параметров: количество лейкоцитов (WBC), абсолютное количество нейтрофилов (NEU), абсолютное количество лимфоцитов (LYM), абсолютное количество моноцитов (MON), абсолютное количество эозинофилов

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов с ОКС разных возрастных групп

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with ACS of different age

Показатель, n (%)	Пациенты 60–74 лет (n = 148)	Пациенты 75 лет и старше (n = 129)	p
Женщины	49 (33,1)	73 (56,6)	0,001
Курение	27 (18,2)	7 (5,4)	0,001
Ожирение	79 (51,4)	41 (31,8)	0,001
Сахарный диабет	43 (29,1)	32 (24,8)	0,427
Острое нарушение мозгового кровообращения в прошлом	51 (34,5)	61 (47,3)	0,030
Цереброваскулярная болезнь	45 (30,4)	54 (41,9)	0,047
Дисциркуляторная энцефалопатия	30 (20,3)	46 (35,7)	0,004
Атеросклероз аорты	18 (12,2)	14 (10,9)	0,734
ИМ в прошлом	58 (39,2)	64 (49,6)	0,081
Анемия	41 (27,7)	56 (43,4)	0,006
Дислипидемия	107 (72,3)	70 (54,3)	0,002
Гипертоническая болезнь III стадии	135 (91,2)	241 (87,0)	0,026
Фракция выброса <40	19 (12,8)	14 (10,9)	0,611
Острая сердечная недостаточность по Killip 3 и более	9 (6,1)	9 (7,8)	0,624
Консервативное лечение	62 (41,9)	81 (62,8)	0,001
Операция	86 (58,1)	48 (37,2)	0,001
Стентирование	71 (48,0)	44 (34,1)	0,019
Аортокоронарное шунтирование	14 (9,5)	3 (2,3)	0,014
Коронароангиография	135 (91,2)	84 (65,1)	0,001

(EOS), абсолютное количество базофилов (BAS), количество эритроцитов (RBC), содержание гемоглобина (HBG), гематокрит (HCT), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), средний объем эритроцитов (MCV), коэффициент вариации ширины распределения эритроцитов по объему (RDW-CV), количество тромбоцитов (PLT), тромбоцит (PCT), средний объем тромбоцитов (MPV), ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW). Также рассчитывали нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (NLR, отношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному содержанию лимфоцитов) [13] и тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (PLR, отношение количества тромбоцитов к абсолютному содержанию лимфоцитов) [14].

Для оценки количественных показателей на предмет соответствия нормальному распределению использовали критерий Шапиро – Уилка, а также показатели асимметрии и эксцесса. Значимость межгрупповых различий количественных признаков определяли с помощью критериев Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни. Для оценки связи между непрерывными и дихотомическими параметрами использовали точечно-бисериальный коэффициент. Диагностическую чувствительность и специфичность определяли с помощью анализа ROC-кривых, с оценкой максимальной площади под кривой (AUC). Для анализа влияния гематологических показателей на летальный исход использовали бинарную логистическую регрессию, данные выражали как отношение шансов (ОШ) с расчетом 95%-го доверительного интервала (ДИ). Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Результаты анализа различий гематологических показателей представлены в табл. 2. Для статистически значимых показателей были определены оптимальные пороги отсечения (cut-off) с помощью следующих критериев: максимальная суммарная чувствительность (Se) и специфичность (Sp) модели (Cut-off = max(Se + Sp)) и баланс между чувствительностью и специфичностью, т.е. когда  $Se \approx Sp$  (Cut-off = min |Se – Sp|) (табл. 3).

Построение прогностических моделей осуществлялось с использованием многофакторной логистической регрессии с прямым пошаговым включением в модель переменных, оказывающих значимое влияние на качество математической

модели. Для создания моделей по прогнозированию летального исхода для пациентов в возрасте 60–74 лет были включены следующие показатели: WBC, NEU, NLR, PLR. В табл. 4 приведены результаты однофакторного анализа логистической регрессии для показателей, оказывающих влияние на исход заболевания у пациентов 60–74 лет.

Многофакторный анализ методом бинарной логистической регрессии показал, что фактором, вошедшим в модель регрессии и влияющим на развитие летального исхода в госпитальном периоде у пациентов 60–74 лет, было общее количество лейкоцитов более  $10,45 \times 10^9/\text{л}$  (ОШ 13,279, ДИ 2,617–67,343, при  $p = 0,002$ ). Вероятность того, что событие произойдет ( $p$ , принимает значение от 0 до 1), вычисляется по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(4,007 + a \times 2,586)}}, \quad (1)$$

где  $a$  – WBC ( $0 < 10,45 \times 10^9/\text{л}$  и  $1 > 10,45 \times 10^9/\text{л}$ );  $e$  – число Эйлера.

С помощью анализа ROC-кривых определен «порог отсечения», составивший 0,106, – значение  $p$ , при превышении которого для пациентов в возрасте 60–74 лет увеличивается риск летального исхода в госпитальном периоде (рисунок, а). При данном пороге отсечения чувствительность полученной модели на основе гематологических показателей составляет 77,8 %, специфичность – 79,1 % (AUC 0,785 (0,622–0,947)), для шкалы GRACE порог отсечения был определен на уровне 127,0, при котором чувствительность была равна 88,9 %, специфичность – 59,7 % (AUC 0,789 (0,658–0,920)).

Для создания моделей по прогнозированию летального исхода для пациентов в возрасте 75–89 лет были включены следующие показатели: WBC, NEU, LYM, EOS, BAS, MCH, MCHC, PDW, PCT, NLR, PLR. В табл. 5 приведены результаты однофакторного анализа логистической регрессии для показателей, оказывающих влияние на исход заболевания у пациентов в возрасте 75–89 лет.

Многофакторный анализ методом бинарной логистической регрессии показал, что факторами, вошедшими в модель регрессии и влияющими на развитие летального исхода в госпитальном периоде у пациентов 75 лет и старше, оказались абсолютное количество эозинофилов менее  $0,086 \times 10^9/\text{л}$  (ОШ 13,359, ДИ 4,098–43,552,  $p < 0,001$ ), абсолютное количество базофилов более  $0,079,45 \times 10^9/\text{л}$  (ОШ 5,397, ДИ 1,794–16,236,  $p = 0,003$ ) и тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс со значением ниже 31,06 (ОШ 4,274,

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика гематологических показателей у пациентов с ОКС с летальным исходом и без него, медиана (нижний квартиль; верхний квартиль)

**Table 2.** Comparative characteristics of hematological parameters in patients with ACS with fatal and non-fatal outcomes, median (lower quartile, upper quartile)

Показатель	60–74 года		p	75–89 лет		p
	Умершие (n = 9)	Выжившие (n = 139)		Умершие (n = 36)	Выжившие (n = 93)	
WBC, ×10 <sup>9</sup> /л	11,7 (9,6; 12,55)	8,14 (6,60; 10,00)	0,002	11,9 (9,2; 14,5)	8,53 (6,94; 9,90)	0,001
NEU, ×10 <sup>9</sup> /л	8,10 (6,33; 10,55)	5,10 (4,00; 7,00)	0,003	9,05 (6,15; 11,97)	5,1 (4,04; 6,78)	0,001
LYM, ×10 <sup>9</sup> /л	1,74 (1,58; 2,21)	1,90 (1,50; 2,35)	0,810	1,43 (0,925; 2,10)	1,84 (1,32; 2,54)	0,021
MON, ×10 <sup>9</sup> /л	0,780 (0,577; 1,070)	0,624 (0,473; 0,800)	0,112	0,580 (0,473; 1,001)	0,588 (0,478; 0,787)	0,638
EOS, ×10 <sup>9</sup> /л	0,050 (0,010; 0,275)	0,130 (0,08; 0,220)	0,076	0,030 (0,003; 0,075)	0,141 (0,086; 0,247)	0,001
BAS, ×10 <sup>9</sup> /л	0,110 (0,05; 0,125)	0,070 (0,05; 0,09)	0,063	0,085 (0,06; 0,118)	0,061 (0,030; 0,089)	0,003
RBC, ×10 <sup>12</sup> /л	4,67 (4,314 4,84)	4,70 (4,4; 5,08)	0,432	4,36 (3,79; 4,89)	4,37 (3,98; 4,73)	0,960
HCT, %	41,0 (38,74 45,1)	41,5 (38,14 44,3)	0,794	38,5 (32,4; 43,6)	39,5 (34,5; 42,3)	0,743
HGB, г/л	135,0 (127,54 145,0)	137,0 (125,0; 149,0)	0,779	122,0 (105,5; 140,8)	130,0 (115,5; 141,0)	0,220
MCV, фл	92,3 (87,1; 94,1)	88,1 (84,2; 92,2)	0,186	87,7 (82,6; 91,3)	88,4 (84,9; 90,9)	0,480
MCH, пг	30,1 (28,5; 30,9)	28,9 (27,3; 31,0)	0,308	28,6 (26,3; 29,4)	29,4 (27,6; 31,1)	0,012
MCHC, г/л	329,0 (316,5; 334,5)	330,0 (318,0; 343,0)	0,475	324,0 (310,3; 330,8)	333,0 (320,0; 348,0)	0,004
RDW-CV, %	12,3 (11,9; 13,4)	12,2 (11,4; 12,8)	0,443	12,9 (11,9; 13,5)	12,4 (11,9; 13,2)	0,211
PLT, ×10 <sup>9</sup> /л	238,0 (208,0; 245,5)	237,0 (193,0; 278,0)	0,904	210,5 (156,8; 264,5)	220,0 (180,0; 256,5)	0,487
MPV, фл	8,50 (8,1; 9,3)	8,60 (7,8; 9,7)	0,854	8,8 (7,6; 9,98)	8,7 (7,68; 9,72)	0,873
PDW, %	19,6 (19,3; 20,7)	19,3 (16,8; 20,3)	0,251	19,8 (18,8; 20,6)	18,4 (15,9; 19,9)	0,001
PCT, %	0,210 (0,175; 0,265)	0,230 (0,190; 1,68)	0,289	0,175 (0,1404 0,240)	0,270 (0,190; 1,85)	0,001
NLR	4,85 (2,683; 6,888)	2,57 (1,918; 3,862)	0,051	7,15 (2,75; 10,35)	2,84 (1,79; 4,10)	0,001
PLR	26,42 (22,18; 39,53)	45,95 (35,0; 57,76)	0,008	24,68 (17,92; 31,95)	42,18 (31,06; 55,98)	0,001

ДИ 1,494–12,229,  $p = 0,007$ ). Вероятность того, что событие произойдет ( $p$ , принимает значение от 0 до 1), вычисляется по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-3,909 + a \times 2,592 + b \times 1,686 + c \times 1,453)}} \quad (2)$$

где  $a$  – EOS ( $0 > 0,086$ ,  $1 < 0,086$ );  $b$  – BAS ( $0 < 0,079$ ,  $1 > 0,079$ );  $c$  – PLR ( $0 > 31,06$ ,  $1 < 31,06$ );  $e$  – число Эйлера.

С помощью анализа ROC-кривых определен «порог отсечения», составивший 0,246 (рисунок, б). При данном пороге отсечения чувствительность полученной модели на основе гематологических показателей составляет 86,1 %, специфичность – 80,6 % (AUC 0,884 (0,815–0,954)), для шкалы GRACE порог отсечения был определен на уровне 169,0, при котором чувствительность была равна 75,0 %, специфичность – 90,3 % (AUC 0,897 (0,841–0,952)).

**Таблица 3.** Пороги отсечения с чувствительностью и специфичностью для прогнозирования наступления летального исхода

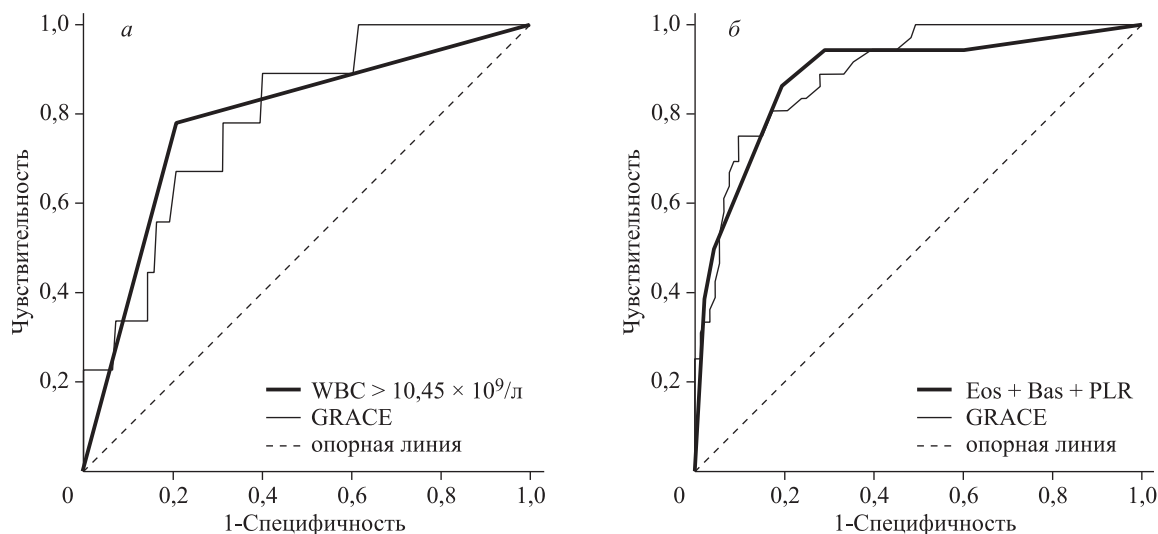
**Table 3.** Cut-off of hematological parameters for predicting in-hospital deaths

Показатель	Пациенты 60–74 лет			Пациенты 75 лет и старше		
	Cut-off	Se, %	Sp, %	Cut-off	Se, %	Sp, %
WBC, $\times 10^9/\text{л}$	10,45	77,8	79,1	9,81	72,2	72,0
NEU, $\times 10^9/\text{л}$	6,09	88,9	67,6	6,89	75,0	76,3
LYM, $\times 10^9/\text{л}$	–	–	–	1,585	41,7	39,8
EOS, $\times 10^9/\text{л}$	–	–	–	0,086	16,7	24,7
BAS, $\times 10^9/\text{л}$	–	–	–	0,079	61,1	67,7
MCH, пг	–	–	–	28,95	41,7	40,9
MCHC, г/л	–	–	–	324,50	47,2	33,3
PDW, %	–	–	–	19,15	66,7	61,3
PCT, %	–	–	–	0,215	41,7	39,8
NLR	3,53	77,8	71,9	4,41	69,4	78,5
PLR	33,39	33,3	23,7	31,06	25,0	24,7

**Таблица 4.** ОШ для факторов, влияющих на развитие неблагоприятного исхода в госпитальном периоде у пациентов 60–74 лет

**Table 4.** Univariate analyses for patients aged 60–74

Параметр	Однофакторный анализ		
	ОШ	95%-й ДИ	<i>p</i>
WBC > 10,45 $\times 10^9/\text{л}$	13,276	2,617–67,343	0,002
NEU > 6,085	16,711	2,028–137,699	0,009
NLR > 3,53	8,974	1,786–45,097	0,008
PLR < 33,4	6,424	1,522–27,113	0,011



**Рис.** Сравнение ROC-кривых полученной модели и шкалы GRACE в качестве предикторов летального исхода у пациентов с ОКС пожилого (а) и старческого (б) возраста

**Fig.** Receiver-operating characteristic (ROC) curves for the resulting model in prediction of in-hospital deaths in patients with ACS aged 60–74 (a) and 75–89 years (b)

Таблица 5. ОШ для факторов, влияющих на развитие неблагоприятного исхода в госпитальном периоде у пациентов 75–89 лет

Table 5. Univariate analyses for patients aged 75–89

Параметр	Однофакторный анализ		
	ОШ	95%-й ДИ	<i>p</i>
WBC > 9,81	6,700	2,840–15,809	<0,001
NEU > 6,89	9,682	3,963–23,652	<0,001
LYM < 1,59	2,119	0,969–4,631	0,060
EOS < 0,086	15,217	5,626–41,162	<0,001
BAS > 0,079	3,300	1,485–7,335	0,003
MCH < 28,95	2,026	0,928–4,425	0,076
MCHC < 324,5	2,235	1,021–4,894	0,044
PDW > 19,15	3,167	1,410–7,110	0,005
PCT > 0,215	0,472	0,216–1,032	0,060
NLR > 4,41	8,295	3,494–19,694	<0,001
PLR < 31,06	9,130	3,752–22,22	<0,001

## Обсуждение

Для поиска предикторов летального исхода выполнено сравнение гематологических параметров среди пациентов разных возрастных групп. Установлено, что WBC при поступлении в клинику было статистически значимо выше у больных, умерших на госпитальном периоде, как среди лиц в возрасте 60–74 лет, так и среди пациентов 75 лет и старше. При этом медиана WBC в обеих возрастных группах среди умерших превышала  $11 \times 10^9/\text{л}$ . M. Grzybowski et al. при изучении связи WBC и госпитальной летальности у больных с ИМ (возраст  $68,8 \pm 14,3$  года, доля пациентов старше 75 лет около 40 %) обнаружили увеличение госпитальной летальности по мере возрастания WBC. Так, при  $WBC (5,0–7,7) \times 10^9/\text{л}$ ,  $(7,8–9,7) \times 10^9/\text{л}$ ,  $(9,8–12,4) \times 10^9/\text{л}$  и более  $12,5 \times 10^9/\text{л}$  летальность составила соответственно 4,4, 6,2, 8,4 и 15,9 % ( $p < 0,001$ ) [10].

Лейкоциты играют центральную роль в воспалительном репаративном ответе, инициированном в организме с целью образования рубца вместо некротической ткани после острого ИМ; чем больше размер инфаркта, тем выше ответ лейкоцитов. Поскольку крупноочаговые инфаркты более склонны к развитию осложнений, таких как сердечная недостаточность и смерть, зависимость между их размерами и WBC может иметь потенциальное прогностическое значение. В литературе отмечено большое количество работ по исследованию связи количества нейтрофилов и лимфоцитов с неблагоприятными исходами у пациентов с ОКС. Однако несмотря на высокую частоту распространения ОКС среди лиц пожилого и старческого возраста гематологические показате-

тели в большинстве исследований оценивались среди пациентов моложе 65 лет. Изменения субпопуляций лейкоцитов в фазу острого периода связаны с увеличением количества нейтрофилов и снижением числа лимфоцитов. По результатам нашего исследования у пациентов как пожилого, так и старческого возраста отмечалась описанная выше тенденция количественного изменения субпопуляций клеток периферической крови. Такой интегральный показатель, как NLR, также имел более высокие значения у больных с летальным исходом в обеих возрастных группах. В ряде исследований внутрибольничная смертность была больше среди пациентов с ОКС, имевших высокие значения NLR и возраст до 67 лет [11, 12, 15, 16]. Увеличение NLR может отражать активность воспалительного процесса, атеросклероза и наличие нестабильных бляшек. Активированные циркулирующие нейтрофилы выделяют мембранные микрочастицы, которые обладают провоспалительными свойствами, включая активацию эндотелиальных клеток и индукцию генов цитокинов [17].

Изменения в периферической крови в сторону уменьшения количества лимфоцитов при ишемии и реперфузии миокарда были отмечены давно, и подобная лимфопения связывалась с худшим прогнозом [18]. В нашем исследовании снижение числа лимфоцитов было более выражено у лиц 75 лет и старше, однако причины этого до конца не ясны. Данные изменения связывают с апоптозом лимфоцитов в периферической крови, а также с мобилизацией клеток в очаг ишемии.

В ряде исследований описывается уменьшение количества эозинофилов в крови у пациентов с ОКС [19, 20]. Нами показано, что в крови лиц

75 лет и старше, умерших при явлениях ОКС, было статистически значимо снижено абсолютное количество эозинофилов. Больные с EOS менее  $0,086 \times 10^9/\text{л}$  имели более высокий риск летального исхода. Подобную эозинопению некоторые авторы объясняют участием клеток в формировании коронарных тромбов. Гистологическое исследование миокарда свиней после моделирования ИМ и реперфузии показало инфильтрацию миокарда эозинофилами, которая была более выражена в областях с наиболее выраженными структурными повреждениями, а именно в зонах с микрососудистой обструкцией. Последняя приводит к серьезным повреждениям структуры миокарда, оказывая негативное влияние на процессы ремоделирования левого желудочка [21]. Вероятно, выраженная эозинофильная инфильтрация миокарда может спровоцировать локальную нерегулируемую воспалительную реакцию, приводящую к более сильному повреждению миокарда [22].

В развитии атеросклероза и его осложнений одну из ключевых ролей играют тромбоциты и их взаимодействия с лейкоцитами. Помимо привлечения клеток в очаг, тромбоциты образуют комплексы с нейтрофилами и моноцитами, которые депонируются в местах атеросклеротического повреждения [23]. В работе S.R.H. Al-Obeidi et al. PLT, MPV, PCT и PDW были статистически значимо больше у пациентов с ОКС, чем у здоровых людей [24]. Увеличение объема тромбоцитов указывает на его неоднородность: активированные тромбоциты претерпевают морфологические изменения, становясь более крупными и реактивными, образуя псевдоподии. PDW рассматривается как более конкретный параметр оценки активации тромбоцитов [25, 26]. J. Wang et al. показали, что MPV и PDW были независимыми факторами риска разрыва атеросклеротической бляшки, а также возникновения фиброатеромы с тонкой крышкой. Кроме того, MPV являлся независимым предиктором 6-месячной смертности у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST [27]. По нашим данным, у пациентов 75 лет и старше с летальным исходом величина PDW статистически значимо больше, а значение PCT – меньше, чем у пациентов без летального исхода. По результатам нашего исследования для пациентов старческого возраста в качестве предиктора летального исхода в прогностическую модель был включен такой расчетный показатель, как тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс.

Таким образом, увеличение значения WBC (более  $10,45 \times 10^9/\text{л}$ ) у пациентов с ОКС в возрасте 60–74 лет при госпитализации связано с более высоким риском развития летального исхода на

госпитальном этапе. Среди больных ОКС в возрасте 75–89 лет риск летального исхода сопряжен со следующими изменениями в периферической крови при поступлении: абсолютное количество эозинофилов менее  $0,086 \times 10^9/\text{л}$ , абсолютное количество базофилов более  $0,079 \times 10^9/\text{л}$  и тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс ниже 31,06. Полученные чувствительность и специфичность рассматриваемых показателей сопоставимы с чувствительностью и специфичностью, рассчитанными по шкале GRACE. В ряде исследований применение сочетания гематологических показателей со шкалой GRACE давало возможность более точно прогнозировать наступление сердечно-сосудистых событий у больных ОКС по сравнению с использованием изолированно оценки GRACE [28–30]. Таким образом, гематологические показатели могут выступать в качестве предикторов летального исхода на госпитальном этапе и использоваться совместно с уже имеющимися шкалами оценки риска для улучшения прогнозирования наступления летального исхода среди лиц пожилого и старческого возраста.

Ограничениями данного исследования являются нерандомизированная выборка, а также включение в многофакторный анализ относительно небольшого числа факторов.

## Список литературы / References

1. Белялов Ф.И. Прогнозирование заболеваний с помощью шкал. *Комплекс. пробл. серд.-сосуд. заболеваний*. 2018; 7 (1): 84–93. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-84-93
- Belialov F.I. Risk prediction scores of diseases. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7 (1): 84–93. [In Russian]. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-84-93
2. Niu X., Liu G., Huo L., Zhang J., Bai M., Peng Y., Zhang Z. Risk stratification based on components of the complete blood count in patients with acute coronary syndrome: A classification and regression tree analysis. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 2838. doi: 10.1038/s41598-018-21139-w
3. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Gencer B., Hasenfuss G., Kjeldsen K., Lancellotti P., Landmesser U., Mehilli J., Mukherjee D., Storey R.F., Windecker S., ESC Scientific Document Group. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. *Euro-*



*pean Heart Journal*. 2016; 37: 267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320

4. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A., Crea F., Goudevenos J., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimský P. 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. *Eur. Heart J.* 2018; 39: 119–177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393

5. Борель К.Н. Прогнозирование сердечно-сосудистых событий у пациентов трудоспособного возраста, перенесших инфаркт миокарда (по данным проспективного 5-летнего клинико-эпидемиологического исследования): дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2015.

Borel' K.N. Prognozirovanie serdechno-sosudistykh sobytiy u patsientov trudospobnogo vozrasta, perenesshikh infarkt miokarda (po dannym pospektivnogo 5-letnego kliniko-epidemiologicheskogo issledovaniya). Abstract of thesis. ... cand. med. sciences. 2015. [In Russian].

6. Ковальчук Е.Ю., Сорока В.В. Современный клинико-эпидемиологический портрет пациента с острым инфарктом миокарда (по материалам регионального сосудистого центра). *Учен. зап. СпбГМУ*. 2015; 22 (2): 56–60.

Koval'chuk E.Yu., Soroka V.V. Sovremenniy kliniko-epidemiologicheskii portret patsienta s ostrym infarktom miokarda (po materialam regional'nogo sosudistogo tsentra). *Uchenyye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni akademika Ivana Petrovicha Pavlova = The Scientific Notes of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University*. 2015; 22 (2): 56–60. [In Russian].

7. Hung J., Teng T.K., Finn J., Knuiman M., Briffa T., Stewart S., Sanfilippo F.M., Ridout S., Hobbs M. Trends from 1996 to 2007 in incidence and mortality outcomes of heart failure after acute myocardial infarction: a population-based study of 20812 patients with first acute myocardial infarction in Western Australia. *JAHA*. 2013; 2 (5): 1–9. doi: 10.1161/JAHA.113.000172

8. Kim R.B., Kim B., Kim Y.M., Seo J.W., Lim Y.S., Kim H.S., Lee H.J., Moon J.Y., Kim K.Y., Shin J.Y., Park H.K., Song J.K., Park K.S., Jeong B.G., Park C.G., Shin H.Y., Kang J.W., Oh G.J., Lee Y.H., Seong I.W., Yoo W.S., Hong Y.S. Trends in the incidence of hospitalized acute myocardial infarction and stroke in Korea, 2006–2010. *J. Korean Med. Sci.* 2013; 28 (1): 16–24. doi: 10.3346/jkms.2013.28.1.16

9. Schmidt M., Jacobsen J.B., Lash T.L., Bøtker H.E., Sørensen H.T. 25-year trends in first time hospitalization for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of

sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ*. 2012; 344: e356. doi: 10.1136/bmj.e356

10. Grzybowski M., Welch R.D., Parsons L., Ndumele C.E., Chen E., Zalenski R., Barron H.V. The association between white blood cell count and acute myocardial infarction in-hospital mortality: findings from the National Registry of Myocardial Infarction. *Acad. Emerg. Med.* 2004; 11 (10): 1049–1060. doi: 10.1197/j.aem.2004.06.005

11. Tamhane U.U., Aneja S., Montgomery D., Rogers E., Eagle K.A., Gurm H.S. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102 (6): 653–657. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.05.006.

12. Suliman M.A.R.M., Juma A.A.B., Almadhani A.A.A., Pathare A.V., Alkindi S.S.A., Werner F.U. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in outcomes of patients with acute coronary syndrome. *Arch. Med. Res.* 2010; 41: 618–622. doi: 10.1016/j.arcmed.2010.11.006

13. Suliman M.M.A., Juma A.A.B., Ali Almadhani A.A., Pathare A.V., Alkindi S.S.A., Werner F.U. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in outcomes of patients with acute coronary syndrome. *Arch. Med. Res.* 2010; 41: 618–622. doi: 10.1016/j.arcmed.2010.11.006

14. Azab B., Shah N., Akerman M., McGinn J.T.Jr. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J. Thromb. Thrombolys.* 2012; 34 (3): 326–334. doi: 10.1007/s11239-012-0718-6

15. Azab B., Zaher M., Weiserbs K.F., Torbey E., Lacossiere K., Gaddam S., Gobunsuy R., Jadonath S., Baldari D., McCord D., Lafferty J. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short-and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2010; 106 (4): 470–476. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.03.062

16. Pan W., Zhao D., Zhang C., Li W., Yu J., Wang S., Li Z., Wang Z., Sun X., Liu H., Sun Y., Tian Y., Wang L. Application of neutrophil/lymphocyte ratio in predicting coronary blood flow and mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *J. Cardiol.* 2015; 66 (1): 9–14. doi: 10.1016/j.jjcc.2014.10.014

17. Mesri M., Altieri D.C. Endothelial cell activation by leukocyte microparticles. *J. Immunol.* 1998; 161 (8): 4382–4387.

18. Thomson S.P., Gibbons R.J., Smars P.A., Suman V.J., Pierre R.V., Santrach P.J., Jiang N.S. Incremental value of the leukocyte differential and the rapid creatine kinase-MB isoenzyme for the early diagnosis of myocardial infarction. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122 (5): 335–341. doi: 10.7326/0003-4819-122-5-199503010-00003

19. Konishi T., Funayama N., Yamamoto T., Morita T., Hotta D., Nishihara H., Tanaka S. The prognostic

value of eosinophil to leukocyte ratio in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J. Atheroscler. Thromb.* 2017; 24 (8): 827–840. doi: 10.5551/jat.37937

20. Toor I.S., Jaumdally R., Lip G.Y.H., Millane T., Varma C. Eosinophil count predicts mortality following percutaneous coronary intervention. *Thromb. Res.* 2012; 130 (4): 607–611. doi: 10.1016/j.thromres.2012.05.033

21. Rios-Navarro C., Gavara J., Vidal V., Racugno P., Bayes-Genis A., Minana G., Husser O., Oltra R., Nunez J., Chorro F.J., Bobi V., Ruiz-Sauri A. Characterization and implications of the dynamics of eosinophils in blood and in the infarcted myocardium after coronary reperfusion. *PLoS One.* 2018; 13 (10): 1–20. doi: 10.1371/journal.pone.0206344

22. Jacobsen E.A., Taranova A.G., Lee N.A., Lee J.J. Eosinophils: singularly destructive effector cells or purveyors of immunoregulation? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119 (6): 1313–1320. doi: 10.1016/j.jaci.2007.03.043

23. Пинегина Н.В. Лейкоцитарно-тромбоцитарные комплексы в патогенезе острого коронарного синдрома. Часть 1. *Креатив. кардиология.* 2016; 10 (2): 128–135. doi: 10.15275/kreatkard.2016.02.03

Pinegina N.V. Leukocyte-platelet complexes in the pathogenesis of acute coronary syndrome. Part 1. *Kreativnaya kardiologiya = Creative Cardiology.* 2016; 10 (2): 128–135. [In Russian]. doi: 10.15275/kreatkard.2016.02.03

24. Al-Obeidi S.R.H. Ahmedm S., Obeid F.A. Evaluation of platelet indices in patients with acute coronary syndrome. *Mustansiriyah Med. J.* 2013; 12 (1): 58–64.

25. Varasteh-ravan H.R., Ali-Hassan-Sayegh S., Shokraneh S., Mozayan M.R., Karimi-bondarabadi A.A.

Relationship of admission mean platelet volume, platelet distribution width and white blood cells with ST resolution in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction treated with streptokinase without history of previous cardiovascular surgery. *Perspect. Clin. Res.* 2013; 4 (2): 125–129. doi: 10.4103/2229-3485.111792

26. El-Dosouky I.I., Shehata I.E. Value of the mean platelet volume in evaluation of patients with acute coronary syndrome. *J. Med. Diagn. Meth.* 2016; 5 (1): 1–5. doi: 10.4172/2168-9784.1000201

27. Wang J., Li X., Pu J., Jin S., Jia L., Li X., Liu F., Yang Y. Mean platelet volume and coronary plaque vulnerability: an optical coherence tomography study in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2019; 19 (1): 128. doi: 10.1186/s12872-019-1115-2

28. Crea F., Libby P. Acute coronary syndromes: the way forward from mechanisms to precision treatment. *Circulation.* 2017; 136: 1155–1166. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029870

29. Zhao N., Mi L., Liu X., Pan S., Xu J., Xia D., Liu Z., Zhang Y., Xiang Y., Yuan Z., Guan G., Wang J. Combined value of red blood cell distribution width and Global Registry of Acute Coronary Events risk score for predicting cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *PLoS One.* 2015; 10 (1): e0140532. doi: 10.1371/journal.pone.0140532

30. Correia L.C., Souza A.C., Sabino M., Brito M., Maraux M., Garcia G., Esteves J.P., Noya-Rabelo M.M. Hemoglobin level adds prognostic value to the Global Registry of Acute Coronary Events score in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Cardiology.* 2012; 121: 213–219. doi: 10.1159/000336954

#### Сведения об авторах:

Людмила Викторовна Борисова, ORCID: 0000-0001-7016-4463, e-mail: lucibor@yandex.ru

Светлана Александровна Рукавишникова, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-8161-2425, e-mail: kdlb2@yandex.ru

Александр Сергеевич Пушкин, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2875-9521, e-mail: pushkindoc@mail.ru

Тимур Артыкович Ахмедов, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3105-4322, e-mail: timaxm@gmail.ru

Владимир Валерьевич Яковлев, д.м.н., ORCID: 0000-0001-5310-0812, e-mail: yakovlev-mma@yandex.ru

#### Information about the authors:

Lyudmila V. Borisova, ORCID: 0000-0001-7016-4463, e-mail: lucibor@yandex.ru

Svetlana A. Rukavishnikova, Doctor of Biological Sciences, Professor, ORCID: 0000-0002-8161-2425, e-mail: kdlb2@yandex.ru

Alexander S. Pushkin, Candidate of Medical Sciences, ORCID: 0000-0003-2875-9521, e-mail: pushkindoc@mail.ru

Timur A. Akhmedov, Candidate of Medical Sciences, ORCID: 0000-0002-3105-4322, e-mail: timaxm@gmail.ru

Vladimir V. Yakovlev, Doctor of Medical Sciences, ORCID: 0000-0001-5310-0812, e-mail: yakovlev-mma@yandex.ru

Поступила в редакцию 22.07.2020

После доработки 30.09.2020

Принята к публикации 09.11.2020

Received 22.07.2020

Revision received 30.09.2020

Accepted 09.11.2020