

Прогнозирование внутригоспитальной летальности у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства

Гельцер Б. И.¹, Шахгельдян К. И.^{1,2}, Домжалов И. Г.^{1,3}, Куксин Н. С.², Кокарев Е. А.³, Котельников В. Н.¹, Рублев В. Ю.¹

Цель. Разработка моделей прогнозирования внутригоспитальной летальности (ВГЛ) у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) на электрокардиограмме после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) на основе многофакторной логистической регрессии (МЛР).

Материал и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование по данным 4735 электронных историй болезни пациентов (3249 мужчин и 1486 женщин) с ИМпST в возрасте от 26 до 93 лет с медианой 63 года, которым выполнялось ЧКВ. Было выделено 2 группы лиц, первую из которых составили 321 (6,8%) больных, умерших в стационаре, вторую — 4413 (93,2%) — с благоприятным исходом ЧКВ. Для разработки прогностических моделей использовали однофакторную логистическую регрессию (ОЛР) и МЛР. Точность моделей оценивали по 3 метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность и специфичность. Конечная точка исследования была представлена показателем ВГЛ больных ИМпST после ЧКВ от всех причин.

Результаты. Статистический анализ показателей клинико-функционального статуса больных позволил выделить факторы, линейно связанные с ВГЛ. Методом ОЛР были определены их весовые коэффициенты, характеризующие предиктивный потенциал. Прогностические алгоритмы ВГЛ на основе предикторов шкалы GRACE, представленных как суммой баллов в модели ОЛР, так и 5 факторами в непрерывной форме в модели МЛР, обладали приемлемой предсказательной точностью (AUC — 0,83 и 0,86, соответственно). Наилучшие метрики качества имела модель МЛР, структура которой помимо 5 факторов GRACE включала показатели фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и уровня лейкоцитов крови (WBC) (AUC — 0,93, чувствительность — 0,87, специфичность — 0,86). Наибольший вклад в реализацию конечной точки был связан с классом OSH по T. Killip и ФВ ЛЖ, а наименьший — с WBC и возрастом больных.

Заключение. Предсказательная точность разработанных моделей МЛР была выше, чем шкалы GRACE. Наиболее высокие метрики качества имела модель, структура которой была представлена 5 факторами GRACE, ФВ ЛЖ и WBC.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, чрескожное коронарное вмешательство, внутригоспитальная летальность, прогнозирование.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 23-21-00250 <https://rscf.ru/project/23-21-00250/>.

¹ФГАУ ВО Дальневосточный федеральный университет, Владивосток;

²ФГБОУ ВО Владивостокский государственный университет, Владивосток;

³ГБУЗ Приморская краевая клиническая больница № 1, Владивосток, Россия.

Гельцер Б. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Школа медицины, зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-9250-557X, Шахгельдян К. И. —

д.т.н., доцент, Школа медицины, зав. лабораторией анализа больших данных в медицине и здравоохранении, директор института информационных технологий, ORCID: 0000-0002-4539-685X, Домжалов И. Г. — аспирант департамента клинической медицины, Школа медицины, Приморская краевая клиническая больница № 1, врач отделения реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра, ORCID: 0000-0002-6722-2535, Куксин Н. С. — магистрант, ORCID: 0009-0005-9106-0117, Кокарев Е. А. — к.м.н., Приморская краевая клиническая больница № 1, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии отделения реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра, ORCID: 0000-0002-8726-0491, Котельников В. Н. — д.м.н., профессор, Школа медицины, профессор департамента клинической медицины, ORCID: 0000-0001-5830-1322, Рублев В. Ю. — Школа медицины, аспирант департамента клинической медицины, врач сердечно-сосудистый хирург медицинского центра, ORCID: 0000-0001-7620-4454.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 671235@mail.ru

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ВГЛ — внутригоспитальная летальность, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЛЖ — левый желудочек, МЛР — многофакторная логистическая регрессия, МНО — международное нормализованное отношение, МО — машинное обучение, ОИММЛЖ — относительный индекс массы миокарда левого желудочка, ОЛР — однофакторная логистическая регрессия, OSH — острая сердечная недостаточность, ПТИ — протромбиновый индекс, САД — систолическое артериальное давление, ТВ — тромбиновое время, ТЛТ — тромболизис, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, AUC — площадь под ROC-кривой, Cr — креатинин, LA1 — поперечный размер левого предсердия, LA2 — продольный размер левого предсердия, Sen — чувствительность, Sp — специфичность, WBC — лейкоциты.

Рукопись получена 28.03.2023

Рецензия получена 27.04.2023

Принята к публикации 03.05.2023



Для цитирования: Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Домжалов И. Г., Куксин Н. С., Кокарев Е. А., Котельников В. Н., Рублев В. Ю. Прогнозирование внутригоспитальной летальности у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5414. doi:10.15829/1560-4071-2023-5414. EDN UOAEWR

Prediction of in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention

Geltser B. I.¹, Shakhgelyan K. I.^{1,2}, Domzhalov I. G.^{1,3}, Kuksin N. S.², Kokarev E. A.³, Kotelnikov V. N.¹, Rublev V. Yu.¹

Aim. Development of models for predicting in-hospital mortality (IHM) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) after percutaneous coronary intervention (PCI) based on multivariate logistic regression (MLR).

Material and methods. This retrospective cohort study of 4735 electronic health records of patients (3249 men and 1486 women) with STEMI aged 26 to 93 years with a median of 63 years who underwent PCI was performed. Two groups of

persons were identified, the first of which consisted of 321 (6,8%) patients who died in the hospital, while the second — 4413 (93,2%) patients with a favorable PCI outcome. To develop predictive models, univariate logistic regression (ULR) and MLR were used. Model accuracy was assessed using 3 following metrics: area under the ROC curve (AUC), sensitivity, and specificity. The end point was represented by the IHM score in STEMI patients after PCI.

Results. Statistical analysis made it possible to identify factors that are linearly associated with IHM. ULR was used to determine their weight coefficients characterizing the predictive potential. IHM predictive algorithms based on GRACE scale predictors, represented both by ULR model and by 5 factors in continuous MLR model, had acceptable predictive accuracy (AUC — 0,83 and 0,86, respectively). The MLR model had the best quality metrics, the structure of which, in addition to 5 GRACE factors, included left ventricular ejection fraction (LVEF) parameters and white blood cell (WBC) count (AUC — 0,93, sensitivity — 0,87, specificity — 0,86). The greatest contribution to endpoint was associated with the Killip class and LVEF, and the smallest contribution was associated with WBC and the age of patients.

Conclusion. The predictive accuracy of the developed MLR models was higher than that of the GRACE score. The model with the structure represented by 5 factors GRACE, LVEF and WBC had the highest quality metrics.

Keywords: ST-segment elevation myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, in-hospital mortality, prognosis.

Relationships and Activities. This work was supported by the Russian Science Foundation grant № 23-21-00250 <https://rscf.ru/project/23-21-00250/>.

¹Far Eastern Federal University, Vladivostok; ²Vladivostok State University, Vladivostok; ³Primorsky Regional Clinical Hospital № 1, Vladivostok, Russia.

Geltser B. I. ORCID: 0000-0002-9250-557X, Shakhgelyan K. I. ORCID: 0000-0002-4539-685X, Domzhalov I. G. ORCID: 0000-0002-6722-2535, Kuksin N. S. ORCID: 0009-0005-9106-0117, Kokarev E. A. ORCID: 0000-0002-8726-0491, Kotelnikov V. N.* ORCID: 0000-0001-5830-1322, Rublev V. Yu. ORCID: 0000-0001-7620-4454.

*Corresponding author:
671235@mail.ru

Received: 28.03.2023 **Revision Received:** 27.04.2023 **Accepted:** 03.05.2023

For citation: Geltser B. I., Shakhgelyan K. I., Domzhalov I. G., Kuksin N. S., Kokarev E. A., Kotelnikov V. N., Rublev V. Yu. Prediction of in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5414. doi:10.15829/1560-4071-2023-5414. EDN UOAERW

Ключевые моменты

- Прогностические алгоритмы внутригоспитальной летальности больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожных коронарных вмешательств с использованием предикторов шкалы GRACE, представленных как суммой баллов, так и 5 факторами в непрерывной форме, обладали приемлемой предсказательной точностью (AUC — 0,83 и 0,86, соответственно).
- Максимальную точность (AUC — 0,93) имела прогностическая модель на основе многофакторной логистической регрессии, структура которой помимо 5 факторов шкалы GRACE включала показатели фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и уровня лейкоцитов крови (WBC).
- Наибольший вклад в реализацию конечной точки был связан с классом острой сердечной недостаточности по Т. Killip (28%) и ФВ ЛЖ (22%), а наименьший — с WBC и возрастом больных (7% и 6%, соответственно).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает одну из лидирующих позиций в структуре смертности населения в большинстве стран мира и является глобальной проблемой здравоохранения¹. К наиболее опасным осложнениям ИБС относится острый инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) на электрокардиограмме, который чаще всего развивается вследствие атеротромботической окклюзии коронарных артерий [1]. По данным на-

¹ The top 10 causes of death: WHO. <https://www.who.int/ru/newsroom/factsheets/detail/thetop10causesofdeath.htm> (27 May 2022).

Key messages

- Predictive algorithms for in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary interventions using GRACE score predictors, presented both as a sum of scores and 5 factors in continuous form, had acceptable predictive accuracy (AUC — 0,83 and 0,86, respectively).
- The predictive model based on multivariate logistic regression had the maximum accuracy (AUC — 0,93), the structure of which, in addition to 5 factors of the GRACE score, included indicators of the left ventricular ejection fraction (LVEF) and white blood cell (WBC) count.
- The greatest contribution to end point was associated with the class the Killip class (28%) and LVEF (22%), while the smallest — with WBC and age of patients (7% and 6%, respectively).

циональных регистров внутригоспитальная летальность (ВГЛ) пациентов с ИМпСТ в странах Европы варьирует от 6 до 14%, а годовая летальность составляет ~10% [2]. Показатель смертельных исходов у больных с ИМпСТ в стационарах Российской Федерации фиксируется на уровне 5-8%, что свидетельствует о сопоставимых значениях этих индикаторов и необходимости прогнозирования неблагоприятных событий на различных горизонтах наблюдения [3]. К одним из наиболее эффективных методов лечения ИМпСТ относят реваскуляризацию миокарда посредством чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), проведение которого необходимо в кратчайшие сроки от начала заболевания. ВГЛ при плановых ЧКВ составляет 0,5-1%, а при экстренных — от 4 до 7%. При этом фиксируется зависимость данного показателя от степени поражения ко-

ронарного русла, сроков проведения ЧКВ, наличия постинфарктного кардиосклероза, профиля и активности коморбидной патологии и других факторов. К основным причинам летального исхода после ЧКВ относятся невосстановление коронарного кровотока (феномен "no-reflow"), повторный ИМ, желудочковые тахикардии, геморрагические и тромбоэмболические осложнения. Для оценки рисков неблагоприятных исходов у больных с острыми формами ИБС профессиональными сообществами разработаны шкалы, позволяющие персонализировать прогноз фатальных событий на основе анализа данных, характеризующих клинико-функциональный статус больных. К ним относят шкалы TIMI, GRACE, APACHE II, PAMI, PURSUIT, CADILLAC, РЕКОРД, Syntax Score II и другие. Стратификация больных с выделением групп высокого риска позволяет определить оптимальную стратегию реваскуляризации миокарда, повысить эффективность лечения, продолжительность и качество жизни пациентов. В реальной клинической практике для оценки ближайшего прогноза у больных с ИМпСТ чаще всего используется шкала GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [4, 5]. Вместе с тем в ряде исследований было показано, что ее предсказательная ценность ограничивается в когортах пациентов молодого и пожилого возраста, а также среди больных после ЧКВ, что послужило поводом для многочисленных исследований по ее совершенствованию [6]. В последние годы постоянно возрастает интерес к разработке и практическому применению прогностических алгоритмов для оценки госпитальных и отдаленных результатов ЧКВ на основе методов машинного обучения (МО) [7]. Их использование позволяет автоматизировать обработку и анализ больших объемов данных, выявлять скрытые или неочевидные закономерности и извлекать новые знания. К наиболее известным инструментам МО, применяемым для построения прогностических моделей в клинической медицине, относят многофакторную логистическую регрессию (МЛР).

Цель исследования состояла в разработке моделей прогнозирования ВГЛ у больных с ИМпСТ после ЧКВ на основе МЛР.

Материал и методы

Выполнено ретроспективное когортное исследование, для реализации которого анализировали данные из 4735 электронных историй болезни пациентов (3249 мужчин и 1486 женщин) с ИМпСТ в возрасте от 26 до 93 лет с медианой 63 года и 95% доверительным интервалом (ДИ) (62; 63), поступивших в 2015-2021 гг в кардиологическое отделение Регионального сосудистого центра ГБУЗ "Приморская краевая клиническая больница № 1" г. Владивостока. Всем пациентам в первые сутки стационарного лечения была выполне-

на инвазивная коронарография с последующей транслюминальной баллонной ангиопластикой со стентированием инфаркт-связанных артерий на ангиографической системе General Electric Innova 3100. Оценку риска летального исхода в стационаре выполняли с помощью шкалы GRACE. Низкий риск имел место у 410 (8,7%) больных, средний — у 2388 (50,4%), высокий — у 1937 (40,9%). У 201 (4,2%) больного в анамнезе имел место ИМ, по поводу которого 109 (2,3%) из них было проведено ЧКВ. Среди больных было выделено 2 группы лиц, первую из которых составили 321 (6,8%) человек, умерших в период госпитализации в стационаре, вторую — 4414 (93,2%) — с благоприятным исходом ЧКВ. Сроки наступления летального исхода у большинства (90%) больных фиксировались в течение 7 дней после ЧКВ, у 6% — от 10 до 20 дней и у 4% — от 20 до 30 дней. Причиной смерти у 201 больного было повторное ишемическое событие, у 35 — рецидивирующие желудочковые тахикардии, у 28 — геморрагические осложнения, у 43 — полиорганная недостаточность на фоне тяжелой коморбидности и инфекционных осложнений, у 14 — интраоперационные осложнения ЧКВ.

Клинико-функциональный статус больных оценивали в первые сутки стационарного лечения с помощью 136 факторов, основные из которых представлены в таблице 1. Помимо демографических и анамнестических данных анализировали показатели клинического анализа крови, креатинин (Cr) сыворотки крови, скорость клубочковой фильтрации, международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время (ТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень фибриногена. Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате GE Vivid S60 согласно стандартному протоколу с определением поперечного (LA1) и продольного (LA2) размеров левого и правого предсердий, конечного систолического и диастолического размеров левого желудочка (ЛЖ), фракции выброса (ФВ) ЛЖ методом Тейхольца. Рассчитывали индикаторы гипертрофии ЛЖ: индекс относительной толщины его задней стенки и индекс массы миокарда ЛЖ, который для исключения влияния гендерного фактора нормировали на верхнюю границу его референсных значений, ассоциированных с полом, с вычислением относительного индекса массы миокарда ЛЖ (ОИММЛЖ). Конечная точка исследования была представлена показателем ВГЛ больных после ЧКВ от всех причин в форме категориального бинарного признака ("отсутствие" или "развитие"). Входные признаки — подгруппа потенциальных предикторов выражалась в форме непрерывных и категориальных переменных.

Для обработки и анализа данных использовали методы статистического анализа и МО. Первые

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика больных (Me, 95% ДИ)

Предиктор	Группа 1 (n=321)	Группа 2 (n=4414)	ОШ (95%) ДИ	p-value
Возраст, лет	71 [69;72]	62 [62;63]	–	<0,0001
Женский пол, абс. (%)	144 (44,9%)	1341 (30,39%)	1,86 [1,48;2,34]	<0,0001
ИМТ, кг/м ²	27,68 [26,12;27,54]	26,83 [27,45;27,71]	–	0,045
ЧСС, уд./мин	87 [83,5;90]	72 [72;72]	–	<0,0001
САД, мм рт.ст.	110 [110;120]	130 [130;130]	–	<0,0001
ДАД, мм рт.ст.	72 [70;80]	80 [80;80]	–	<0,0001
Передний ИМ, абс. (%)	183 (57%)	2048 (46,4%)	1,53 [1,22;1,92]	0,00026
Класс ОШ по Т. Killip	3,00 [3;3]	1,00 [1;1]	–	<0,0001
GRACE, сумма баллов	203,5 [197;211]	147 [146;149]	–	<0,0001
GRACE >156 баллов, абс. (%)	227 (70,7%)	1731 (39,2%)	9,2 [6,5;13,1]	<0,0001
ФП, абс. (%)	74 (23%)	374 (8,5%)	3,9 [2,9;5,2]	<0,0001
ФВ ЛЖ, %	47 [45;49]	56 [56;56]	–	<0,0001
КДР ЛЖ, см	5 [4,9;5,2]	5 [5;5]	–	0,364
КСР ЛЖ, см	3,7 [3,6;3,9]	3,4 [3,4;3,4]	–	<0,0001
LA1, см	4,2 [4,1;4,3]	3,9 [3,9;3,9]	–	<0,0001
LA2, см	5,2 [5,1;5,4]	4,9 [4,9;5]	–	<0,0001
RA1, см	3,8 [3,8;3,9]	3,6 [3,6;3,6]	–	<0,0001
RA2, см	4,9 [4,8;5]	4,7 [4,7;4,7]	–	<0,0001
ОИММЛЖ, усл. ед.	1,06 [0,97;1,13]	0,96 [0,95;0,97]	–	0,00022
ИОТ ЗСЛЖ, усл. ед.	0,408 [0,392;0,431]	0,417 [0,417;0,42]	–	0,591
СДЛА, мм рт.ст.	35 [32;38]	28 [27;28]	–	<0,0001
WBC, 10 ⁹ /л	14,1 [12,9;15]	10,5 [10,4;10,7]	–	<0,0001
RBC, 10 ¹² /л	4,25 [4,05;4,45]	4,45 [4,42;4,48]	–	0,002
Hb, г/л	134 [129,59;138,41]	140 [139,11;140,89]	–	0,001
PLT, 10 ⁹ /л	245 [221,60;269,40]	218 [214,47;221,53]	–	0,013
ПТИ, %	75,5 [72,3;78,4]	89,1 [88,6;89,4]	–	<0,0001
МНО, ед.	1,26 [1,08;1,44]	1,06 [1,05;1,07]	–	<0,0001
Фб, г/л	3,3 [3,05;3,55]	3,3 [3,24;3,36]	–	0,995
ТВ, сек	21,4 [1,19;43,99]	21,2 [18,53;23,87]	–	0,053
АЧТВ, сек	39,7 [32,99;46,41]	36,5 [35,08;37,92]	–	<0,0001
Cr, мкмоль/л	129,8 [122,9;141,1]	96,9 [96;97,9]	–	<0,0001
СКФ, мл/мин/м ²	45,6 [41;50,8]	77,76 [76,6;78,9]	–	<0,0001
ПИМ, абс. (%)	19 (5,86%)	182 (4,12%)	1,4 [0,89;2,36]	0,173
ПИМ+ПЧКВ, абс. (%)	14 (4,32%)	95 (2,15%)	2,1 [1,16;3,64]	0,022
АГ, абс. (%)	152 (47,35%)	1968 (44,59%)	1,7 [0,54;5,55]	0,494
ХОБЛ, абс. (%)	50 (15,58%)	794 (17,99%)	0,83 [0,6;1,15]	0,297
СД 2, абс. (%)	98 (30,5%)	845 (19,1%)	1,86 [1,45;2,38]	<0,0001
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	6 (1,87%)	24 (0,54%)	3,5 [1,43;8,75]	0,013
ХБП, абс. (%)	84 (26,1%)	678 (15,3%)	1,97 [1,5;2,56]	<0,0001
Отсутствие догоспитального ТЛТ, абс. (%)	270 (84,1%)	2918 (66,1%)	2,88 [2,1;3,9]	<0,0001

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ИМ — инфаркт миокарда, ИОТ ЗСЛЖ — индекс относительной толщины задней стенки левого желудочка, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, МНО — международное нормализованное отношение, ОИММЛЖ — относительный индекс массы миокарда левого желудочка, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — острая сердечная недостаточность, ПИМ+ПЧКВ — повторный инфаркт миокарда и повторное чрескожное коронарное вмешательство, ПТИ — протромбиновый индекс, САД — систолическое артериальное давление, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТВ — тромбиновое время, ТЛТ — тромболитический, Фб — фибриноген, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС — частота сердечных сокращений, Cr — креатинин, Hb — гемоглобин, LA1 — поперечный размер левого предсердия, LA2 — продольный размер левого предсердия, RA1 — поперечный размер правого предсердия, RA2 — продольный размер правого предсердия, RBC — эритроциты, PLT — тромбоциты, WBC — лейкоциты.

из них были представлены тестами хи-квадрат, Фишера, Манна-Уитни и однофакторной логической регрессии (ОЛР) с расчетом весовых ко-

эффициентов по нормализованной выборке, вторые — методом МЛР. Показатели были представлены медианными значениями (Me) и их 95% ДИ.

Статистическая значимость подтверждалась значением p -value $<0,05$. Качество моделей оценивали по 3 метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность (Sen) и специфичность (Sp). Порог отсечения определяли методом поиска точки баланса между чувствительностью и специфичностью (Sen \approx Sp). Дизайн исследования включал 3 этапа. На первом из них для выделения потенциальных предикторов, линейно связанных с летальностью в стационаре, в группах сравнения был проведен статистический анализ 136 факторов. На втором этапе по нормализованным данным с помощью моделей ОЛР определяли весовые коэффициенты отдельных показателей. На третьем этапе на основе ОЛР и МЛР были разработаны прогностические модели ВГЛ с использованием предикторов шкалы GRACE и показателей, выделенных на предыдущих этапах исследования. Базовой моделью считали ОЛР с единственным предиктором — суммой баллов по шкале GRACE. Авторские модели разрабатывали на основе предикторов модели GRACE с последовательным включением в их структуру новых факторов, выделенных на предыдущих этапах исследования. Если включение фактора не повышало точность модели, то его не рассматривали в качестве предиктора. Анализ данных и разработку моделей выполняли на языке Python.

Результаты

Анализ показателей клинико-функционального статуса больных в группах сравнения показал, что большинство из них имеют статистически значимые различия (табл. 1). Так, больные первой группы отличались более старшим возрастом, преобладанием лиц женского пола, наличием переднего ИМ, фибрилляции предсердий (ФП), более низкими значениями систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления, ФВ ЛЖ. По отношению к лицам с благоприятным исходом реваскуляризации миокарда у умерших больных размеры левого и правого предсердий, конечный систолический размер ЛЖ, а также частота сердечных сокращений (ЧСС), сумма баллов по шкале GRACE, класс острой сердечной недостаточности (ОСН) по Т. Killip, систолическое давление в легочной артерии и ОИММЛЖ были значимо выше. Анализ клинико-биохимических показателей крови демонстрировал, что у лиц первой группы имел место лейкоцитоз, более высокий уровень Сг и снижение скорости клубочковой фильтрации. Несмотря на достоверность межгрупповых различий показателей эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, ПТИ, МНО и АЧТВ, последние находились в пределах физиологической нормы. Необходимо отметить, что в анамнезе умерших больных чаще фиксировался сахарный диабет, хроническая болезнь почек и острое

Таблица 2

Весовые коэффициенты однофакторных моделей логистической регрессии (Ме, 95% ДИ)

Предиктор	Коэффициент	p-value
Cr	6,35 [6,353;6,355]	<0,0001
GRACE	5,92 [5,917;5,923]	<0,0001
ФВ ЛЖ	-5,28 [-5,288;-5,280]	<0,0001
САД	-4,57 [-4,576;-4,575]	<0,0001
ПТИ	-4,39 [-4,402;-4,395]	<0,0001
Возраст	4,23 [4,232;4,242]	<0,0001
МНО	4,12 [4,126;4,129]	<0,0001
ЧСС	3,69 [3,695;3,697]	<0,0001
Класс ОСН по Т. Killip	3,47 [3,466;3,481]	<0,0001
ДАД	-3,44 [-3,446;-3,444]	<0,0001
LA1	3,23 [3,234;3,239]	<0,0001
LA2	2,82 [2,821;2,827]	<0,0001
КДР ЛЖ	2,76 [2,762;2,768]	<0,0001
RA1	2,68 [2,685;2,691]	<0,0001
WBC	2,46 [2,466;2,469]	<0,0001
КСР ЛЖ	2,45 [2,447;2,454]	<0,0001
СКФ	-2,17 [-2,173;-2,172]	<0,0001
RA2	2,02 [2,024;2,029]	<0,0001
PLT	1,59 [1,586;1,595]	<0,0001
RBC	-1,49 [-1,502;-1,493]	<0,0001
АЧТВ	1,48 [1,484;1,487]	<0,0001
ТВ	1,41 [1,413;1,420]	<0,0001
ФП	1,17 [1,162;1,179]	<0,0001
ОНМК в анамнезе	1,04 [1,040;1,045]	0,0036
Отсутствие догоспитального ТЛТ	0,97 [0,958;0,986]	<0,0001
ПИМ+ПЧКВ	0,69 [0,686;0,695]	<0,0001
Женский пол	0,61 [0,603;0,630]	<0,0001
СД 2	0,57 [0,568;0,591]	<0,0001
ИМТ	-0,56 [-0,567;-0,561]	<0,0001
АГ	0,35 [0,344;0,359]	<0,0001
ПИМ	0,34 [0,338;0,350]	<0,0001
Передний ИМ	0,31 [0,301;0,330]	<0,0001

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, МНО — международное нормализованное отношение, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОСН — острая сердечная недостаточность, ПИМ+ПЧКВ — повторный инфаркт миокарда и повторное чрескожное коронарное вмешательство, ПТИ — протромбиновый индекс, САД — систолическое артериальное давление, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТВ — тромбиновое время, ТЛТ — тромболитис, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, Cr — креатинин, LA1 — поперечный размер левого предсердия, LA2 — продольный размер левого предсердия, PLT — тромбоциты, RA1 — поперечный размер правого предсердия, RA2 — продольный размер правого предсердия, RBC — эритроциты, WBC — лейкоциты.

нарушение мозгового кровообращения, а распространенность хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии существенно

Таблица 3

Оценка точности прогностических моделей

№ п/п	Предикторы моделей	Тестовые выборки			Выборки для валидации		
		AUC	Sen	Sp	AUC	Sen	Sp
1	GRACE, сумма баллов	0,839	0,766	0,768	0,825	0,755	0,78
2	Возраст, ОЧН по Т. Killip, ЧСС, Сг, САД	0,864	0,758	0,8	0,86	0,796	0,795
3	Возраст, ОЧН по Т. Killip, ЧСС, Сг, САД, ФВ ЛЖ	0,879	0,751	0,867	0,886	0,882	0,828
4	Возраст, ОЧН по Т. Killip, ЧСС, Сг, САД, ФВ ЛЖ, женский пол	0,879	0,752	0,866	0,886	0,912	0,829
5	Возраст, ОЧН по Т. Killip, ЧСС, Сг, САД, ФВ ЛЖ, ПТИ	0,878	0,717	0,862	0,891	0,879	0,837
6	Возраст, ОЧН по Т. Killip, ЧСС, Сг, ФВ ЛЖ, ФП	0,878	0,757	0,869	0,889	0,882	0,834
7	Возраст, ОЧН по Т. Killip, ЧСС, Сг, САД, ФВ ЛЖ, ФП, ПТИ	0,878	0,761	0,869	0,896	0,879	0,843
8	Возраст, ОЧН по Т. Killip, ЧСС, Сг, САД, ФВ ЛЖ, WBC	0,881	0,752	0,875	0,927	0,87	0,861
9	Возраст, ОЧН по Т. Killip, ЧСС, Сг, САД, ПТИ	0,852	0,715	0,822	0,864	0,767	0,815
10	Возраст, ОЧН по Т. Killip, ЧСС, Сг, САД, LA1	0,859	0,693	0,868	0,864	0,757	0,859
11	Возраст, ОЧН по Т. Killip, ЧСС, Сг, САД, КДР ЛЖ	0,859	0,671	0,863	0,856	0,754	0,853
12	Возраст, ОЧН по Т. Killip, ЧСС, Сг, САД, RA1	0,859	0,674	0,872	0,863	0,757	0,863
13	Возраст, ОЧН по Т. Killip, ЧСС, Сг, САД, Передний ИМ	0,866	0,765	0,795	0,845	0,796	0,803
14	Возраст, ОЧН по Т. Killip, ЧСС, Сг, САД, СД 2	0,863	0,772	0,811	0,858	0,796	0,781

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, ОЧН — острая сердечная недостаточность, ПТИ — протромбиновый индекс, САД — систолическое артериальное давление, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, AUC — площадь под ROC-кривой, Сг — креатинин, LA1 — поперечный размер левого предсердия, RA1 — поперечный размер правого предсердия, Sen — чувствительность, Sp — специфичность, WBC — лейкоциты.

не отличалась от группы сравнения (p-value — 0,27 и 0,49, соответственно). В отличие от лиц с благоприятным исходом ЧКВ больным первой группы значительно реже (в 2,3 раза) проводилась тромболитическая терапия (ТЛТ) на догоспитальном этапе. По данным статистического анализа уровень индекса массы тела, концентрация фибриногена, ТВ, а также ИМ в анамнезе не имели межгрупповых различий и не ассоциировались с ВГЛ. Вместе с тем вероятность летального исхода существенно возростала (отношение шансов =2,1, p=0,02) среди лиц с ранее перенесенным ИМ и повторным ЧКВ. На втором этапе исследования для уточнения степени влияния отдельных показателей на конечную точку исследования были построены модели ОЛР с расчетом весовых коэффициентов, характеризующих их предиктивный потенциал (табл. 2). Результаты анализа демонстрировали, что наиболее высокий уровень весовых коэффициентов имел место у 12 показателей: Сг, суммы баллов по шкале GRACE, ФВ ЛЖ, САД, ПТИ, возраста, МНО, ЧСС, класса ОЧН по Т. Killip, диастолического артериального давления, LA1. При этом максимальное значение весового коэффициента (6,35 усл. ед.) ассоциировалось с показателем Сг. Необходимо также отметить, что значения индикаторов предиктивного потенциала таких факторов госпитальной летальности, как передний ИМ, перенесенный ИМ и повторное ЧКВ, отсутствие догоспитального ТЛТ, ФП, находились в диапазоне 0,31-1,17 усл. ед., что может свидетельствовать об их ограниченном влиянии на конечную точку исследования. На третьем этапе исследования были разработаны

3 варианта моделей ВГЛ (табл. 3). Первый из них был представлен моделью (1) на основе ОЛР, которая включала единственный предиктор — сумму баллов по шкале GRACE. Для построения второго варианта моделей была использована МЛР. В структуру этой модели (2) входили 5 предикторов классической шкалы GRACE в непрерывной форме (возраст, ЧСС, САД, класс ОЧН по Т. Killip, концентрация Сг в сыворотке крови). Ввиду того, что категориальные признаки этой шкалы (подъем сегмента ST, положительный тропониновый тест и отсутствие остановки кровообращения на момент поступления в стационар) у всех больных анализируемой когорты были с нулевой дисперсией, они не включались в структуру моделей. Третий вариант моделей на основе МЛР предполагал последовательное расширение состава предикторов шкалы GRACE дополнительными признаками, выделенными на предыдущих этапах исследования (табл. 1, 2). Основным условием для их использования в качестве предикторов было увеличение метрик качества моделей. Сравнительный анализ индикаторов качества прогностических алгоритмов на основе факторов шкалы GRACE демонстрировал более высокую точность модели МЛР (2) с предикторами в непрерывной форме по сравнению с моделью ОЛР (1), где в качестве предиктора использовалась сумма баллов этой шкалы (табл. 3). Расширение состава предикторов, входящих в структуру модели МЛР (2), за счет ФВ ЛЖ приводило к существенному росту метрик качества модели МЛР (3): AUC — 0,88, Sen — 0,88 и Sp — 0,82. Фактор гендерной принадлежности в модели МЛР (4) уве-

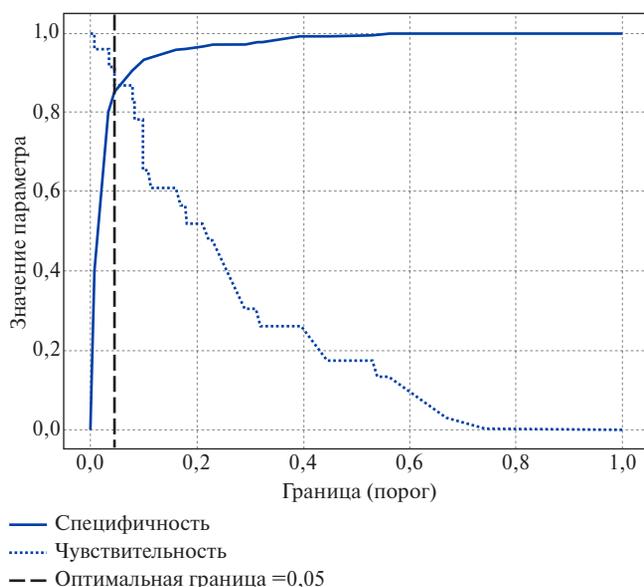


Рис. 1. Рос-анализ — поиск оптимального порога отсеечения в лучшей модели МЛР (8).

личивал только её чувствительность ($Sen = 0,91$), но не влиял на другие критерии качества. Точность прогноза повышалась в модели МЛР (7), в которой базовые предикторы шкалы GRACE дополнялись комбинацией факторов: ФВ ЛЖ, ФП и ПТИ ($AUC = 0,89$). Максимальный подъем показателей точности имел место в модели МЛР (8) с предикторами шкалы GRACE, ФВ ЛЖ и уровнем лейкоцитов в крови (WBC) ($AUC = 0,92$). Тестирование предиктивной ценности других факторов (размеры камер сердца, локализация ИМ, варианты коморбидной патологии и др.) показало, что они не влияли или даже снижали параметры точности моделей. Результаты поиска оптимального порога отсеечения для лучшей модели МЛР (8) позволили определить точку баланса между чувствительностью и специфичностью на уровне 0,05 (5%), что соответствует высокому риску фатального события (рис. 1). Относительный вклад различных предикторов в реализацию конечной точки исследования определяли путем последовательного исключения отдельных факторов из структуры моделей и их повторного построения на оставшихся. При этом выраженность снижения параметра AUC указывала на прогностическую ценность удаленного предиктора. Анализ предиктивного потенциала факторов шкалы GRACE в модели МЛР (2) показал, что наибольшее влияние на конечную точку оказывает класс ОСН по Т. Killip, относительный вклад которого составляет 58%. Исключение из структуры модели показателя САД снижало ее точность по метрике AUC на 17%, ЧСС — на 11%, а последовательное удаление признаков возраста и Cr сокращало уровень AUC на 8% и 5%, соответственно (рис. 2). Аналогичная процедура оценки предиктивной цен-

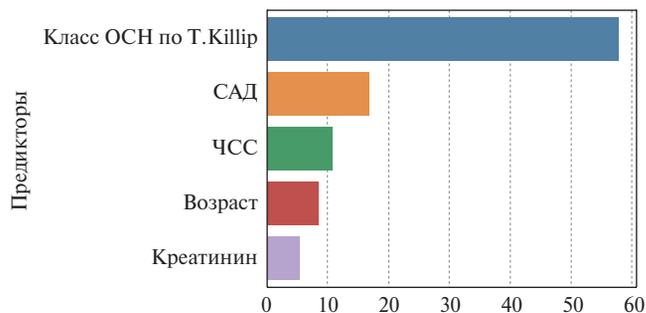


Рис. 2. Относительный вклад отдельных предикторов в реализацию конечной точки в модели МЛР (2), %.

Сокращения: ОСН — острая сердечная недостаточность, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

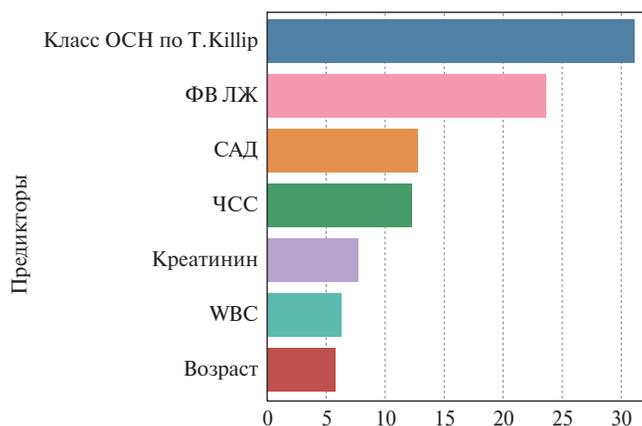


Рис. 3. Относительный вклад отдельных предикторов в реализацию конечной точки в модели МЛР (8), %.

Сокращения: ОСН — острая сердечная недостаточность, САД — систолическое артериальное давление, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧСС — частота сердечных сокращений, WBC — лейкоциты.

ности факторов лучшей модели МЛР (8) демонстрировала доминирующий вклад в реализацию конечной точки двух признаков: класс ОСН по Т. Killip (28%) и ФВ ЛЖ (22%). Влияние на точность прогнозирования показателей САД (18%) и ЧСС (12%) было менее заметным, а признаков WBC и возраста — существенно меньшим (7% и 6%, соответственно) (рис. 3). Таким образом, превалирующее значение в определении точности прогноза ВГЛ больных с ИМпСТ после ЧКВ имели клиничко-функциональные маркеры ОСН.

Обсуждение

В настоящее время в кардиологической практике используются различные технологии риск-метрии, позволяющие оценить вероятность развития неблагоприятных событий у больных ИМ. Одним из наиболее надежных и доступных прогностических инструментов является шкала GRACE, которая была рекомендована к практическому применению Европейским обществом кардиологов [4]. В нашем

исследовании применение шкалы GRACE в когорте больных с ИМпСТ показало, что сумма баллов у умерших после ЧКВ в стационаре была в 1,4 раза выше, чем у лиц с благоприятным исходом реваскуляризации (203,5 и 147 баллов, соответственно, $p < 0,0001$). При этом среди умерших высокий риск госпитальной летальности (>156 баллов для ИМпСТ) фиксировался в 70,7% случаев, а средний — в 22,5% (табл. 1). Важно также отметить, что высокий риск ВГЛ имел место у 39,2% больных с благоприятным исходом ЧКВ. Эти данные указывают на значительную долю ложноположительных результатов при использовании балльной оценки шкалы GRACE и необходимость повышения точности прогнозирования. В нашем исследовании эта задача выполнялась путем многоступенчатой процедуры отбора предикторов и разработки прогностических моделей на основе МЛР. Для подтверждения гипотезы о возможном неравенстве клинико-функциональных и лабораторных показателей у больных первой и второй групп были использованы методы математической статистики, применение которых показало достоверность различий по 34 из 40 входных данных. Так, у больных, умерших в стационаре, фиксировались более выраженные признаки ремоделирования миокарда, включая увеличение линейных размеров предсердий, ЛЖ и показателя ОИММЛЖ. Для больных этой группы было характерным также наличие промежуточной ФВ с медианным значением 47% и 95% ДИ (45; 49). Незначительно выраженное снижение ФВ ЛЖ на фоне ОСН 3 класса по Т. Killip может объясняться тем, что этот показатель отражает лишь один из механизмов острого ишемического повреждения миокарда, связанного с развитием систолической дисфункции. Вместе с тем нарушение насосной функции сердца может быть связано с преобладанием диастолических расстройств, ассоциированных не только с ИБС, но и с сердечно-сосудистыми проявлениями коморбидной патологии. Одним из важных лабораторных признаков, отличающих больных первой группы от второй, был существенный подъем уровня WBC крови ($14,1 \cdot 10^9/\text{л}$ vs $10,5 \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,0001$). Необходимо отметить, что в последние годы показатели клинического анализа крови все чаще используются в качестве предикторов прогностических моделей в кардиологии [8]. Повышение содержания WBC является ключевым индикатором интенсивности воспалительного ответа и эндогенной интоксикации при различных патологических состояниях, в т.ч. ИМ. В ряде исследований доказана взаимосвязь этого показателя с ростом смертности от ИБС и развитием застойной сердечной недостаточности. В нашем исследовании на предварительном этапе отбора предикторов показатель WBC имел высокий уровень весового коэффициента (2,46 усл. ед.) и в дальнейшем использовался при построении

прогностических моделей. Проведение ТЛТ на догоспитальном этапе является важным условием для эффективной реваскуляризации миокарда и снижения госпитальной летальности. В нашем исследовании ТЛТ была проведена 16% больных первой группы и 34% — во второй. При этом вероятность летального исхода в стационаре среди пациентов, которым не проводилась ТЛТ, возрастала почти в 3 раза (отношение шансов — 2,88, $p < 0,0001$). Вместе с тем этот показатель не демонстрировал достаточный прогностический потенциал, на что указывали сравнительно низкое значение его весового коэффициента (-1,04) и результаты последующего тестирования при построении прогностических моделей. В ряде работ признак ТЛТ использовался в прогностических моделях фатальных осложнений ИМпСТ [9].

В настоящем исследовании концепция разработки прогностических моделей ВГЛ больных ИМпСТ после ЧКВ базировалась на предварительном анализе предиктивной ценности факторов шкалы GRACE с последующим включением в структуру моделей новых показателей, увеличивающих их прогностическую точность. Результаты анализа показали, что приемлемую точность прогноза демонстрировала даже модель ОЛР, где в качестве единственного предиктора использовали сумму баллов по шкале GRACE. Увеличение метрик качества фиксировалось в модели МЛР (2), предикторами которой были 5 факторов GRACE в непрерывной форме, что подтверждает их высокий прогностический потенциал. Вместе с тем в ряде исследований предпринимались попытки повысить эффективность стратификации рисков ВГЛ у больных с ИМпСТ после ЧКВ на основе модификаций шкалы GRACE. Так, включение в ее структуру 9 факторов коморбидности позволило существенно повысить точность модели среди пациентов с ИМпСТ, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации (AUC — 0,9 vs 0,8 по шкале GRACE) [3]. В нашем исследовании повышение точности прогностических моделей с предикторами шкалы GRACE ассоциировалось с влиянием 4 дополнительных факторов: ФВ ЛЖ, ФП, ПТИ и WBC. Вместе с тем наибольшее значение для повышения прогностической точности имело сочетание факторов шкалы GRACE и показателей ФВ ЛЖ и WBC в модели МЛР (8). Наличие этих предикторов демонстрировало патофизиологическое значение систолической дисфункции ЛЖ и системной воспалительной реакции в прогнозировании неблагоприятных исходов ИМпСТ, что повышает объяснимость результатов моделирования и возможность их клинической интерпретации. Непрозрачность причинно-следственных связей прогностических моделей может быть частично преодолена за счет стратификации факторов риска с различной степенью влияния на

результатирующую переменную. В нашем исследовании наибольший вклад в реализацию конечной точки был связан с классом ОЧН по Т. Killip и ФВ ЛЖ, а наименьший — с WBC и возрастом больных.

Ограничения исследования. Ограничения связаны с необходимостью расширения спектра предикторов, методов МО, оценки эффективности ЧКВ и валидации моделей на рандомизированных данных из других лечебных учреждений.

Заключение

Результаты проведенных исследований показали, что разработанные прогностические алгоритмы ВГЛ у больных с ИМПСТ после ЧКВ на основе предикторов классической шкалы GRACE, представлен-

ных как суммой баллов в модели ОЛР, так и 5 факторами в непрерывной форме (возраст, класс ОЧН по Т. Killip, ЧСС, Сг, САД) в модели МЛР, обладают приемлемой предсказательной точностью. Анализ предиктивного потенциала других показателей продемонстрировал его высокий уровень только у 4 факторов: ФВ ЛЖ, ПТИ, ФП и WBC. Наилучшие метрики качества (AUC — 0,927, Sen — 0,87, Sp — 0,861) имела модель МЛР, структура которой помимо 5 факторов GRACE включала показатели ФВ ЛЖ и WBC.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 23-21-00250 <https://rscf.ru/project/23-21-00250/>.

Литература/References

1. Nishonov AB, Tarasov RS, Ivanov SV, Barbarash LS. Outcomes of Coronary Bypass Surgery and Percutaneous Intervention in High-Risk Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij*. 2023;12(1):151-9. (In Russ.) Нишонов А.Б., Тарасов Р.С., Иванов С.В., Барбараш Л.С. Результаты коронарного шунтирования и чрескожного вмешательства при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST высокого риска. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2023;12(1):151-9. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-1-151-159.
2. Hadanny A, Shouval R, Wu J, et al. Predicting 30-day mortality after ST elevation myocardial infarction: Machine learning- based random forest and its external validation using two independent nationwide datasets. *J Cardiol*. 2021;78(5):439-46. doi:10.1016/j.jjcc.2021.06.002.
3. Zikov MV, Dyachenko NV, Velieva RM, et al. Possibilities of combined use of the GRACE scale and various comorbidity indices to improve the efficiency of assessing the risk of hospital mortality in patients with acute coronary syndrome. *Terapevticheskij arhiv*. 2022;94(7):816-21. (In Russ.) Зыков М.В., Дьяченко Н.В., Велиева Р.М. и др. Возможности совместного использования шкалы GRACE и различных индексов коморбидности для повышения эффективности оценки риска госпитальной летальности у больных с острым коронарным синдромом. *Терапевтический архив*. 2022;94(7):816-21. doi:10.26442/00403660.2022.07.201742.
4. Szabo D, Szabo A, Magyar L, et al. Admission lactate level and the GRACE 2.0 score are independent and additive predictors of 30-day mortality of STEMI patients treated with primary PCI-Results of a real-world registry. *PLoS One*. 2022;17(11):e0277785. doi:10.1371/journal.pone.0277785.
5. Wilson RS, Malamas P, Dembo B, et al. The CADILLAC risk score accurately identifies patients at low risk for in-hospital mortality and adverse cardiovascular events following ST elevation myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):533. doi:10.1186/s12872-021-02348-0.
6. Figtree GA, Vernon ST, Hadziosmanovic N, et al. Mortality in STEMI patients without standard modifiable risk factors: a sex-disaggregated analysis of SWEDEHEART registry data. *Lancet*. 2021;397(10279):1085-94. doi:10.1016/S0140-6736(21)00272-5.
7. Geltser BI, Rublev VYu, Tsivanyuk MM, Shakhgeldyan KI. Machine learning in predicting immediate and long-term outcomes of myocardial revascularization: a systematic review. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(8):4505. (In Russ.) Гельцер Б.И., Рублев В.Ю., Циванюк М.М., Шахгельдян К.И. Машинное обучение в прогнозировании ближайших и отдаленных результатов реваскуляризации миокарда: систематический обзор. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(8):4505. doi:10.15829/1560-4071-2021-4505.
8. Lim J, Davies A, Briennes S, et al. Inflammatory cell response following ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention and its impact on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2023;376:1-10. doi:10.1016/j.ijcard.2023.01.082.
9. Dogra N, Puri GD, Thingnam SKS, et al. Early thrombolysis is associated with decreased operative mortality in postinfarction ventricular septal rupture. *Indian Heart J*. 2019; 71(3):224-8. doi:10.1016/j.ihj.2019.04.011.