



УДК 616.127-005.8-002.2-06

Герасимёнок Д.С.<sup>1</sup>, Митьковская Н.П.<sup>1</sup>, Авдей Л.Л.<sup>2</sup>, Моклая Е.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,

<sup>2</sup> Минский городской консультационно-диагностический центр, Минск, Беларусь

Gerasimenak D.S.<sup>1</sup>, Mitkovskaya N.P.<sup>1</sup>, Avdey L.L.<sup>2</sup>, Moklaya E.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Belarussian State Medical University, Minsk, Belarus,

<sup>2</sup> Minsk City Consulting and Diagnostic Center, Minsk, Belarus

## Факторы риска ишемического повреждения мозга и ранних неблагоприятных исходов у пациентов с острым крупноочаговым инфарктом миокарда

The assessment of risk factors for ischemic brain damage and early adverse outcomes in patients with acute macrofocal myocardial infarction

### Резюме

В статье приведены результаты статистического дискриминантного анализа, который позволил определить влияние факторов риска на развитие ишемического повреждения мозга и ранних неблагоприятных исходов у пациентов с острым крупноочаговым инфарктом миокарда. Проанализированы результаты применения в лечении пациентов с ишемическим повреждением мозга и острым крупноочаговым инфарктом миокарда низкомолекулярного гепарина, отражающие улучшение реологических показателей крови и 30-дневной выживаемости пациентов.

**Ключевые слова:** острый крупноочаговый инфаркт миокарда, церебральная ишемия, многофакторный анализ, дискриминантный анализ.

### Resume

The article presents the results of statistical discriminant data analysis, which revealed significant factors of cerebrovascular events in patients with acute macrofocal myocardial infarction. The results obtained in the treatment of these patients with a low molecular weight heparin showing an improvement as the rheological parameters of blood, as 30-day survival are analyzed.

**Key words:** acute macrofocal myocardial infarction, cerebral ischemia, multivariate analysis, discriminant analysis.

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний продолжает занимать лидирующие позиции в структуре общей смертности среди населения Республики Беларусь и России [1, 3]. Усилия, направленные на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, положительно влияют на показатели первичной заболеваемости, и частота возникновения острых инфарктов миокарда (ОИМ) снижается [3]. Но не всегда ОИМ возникает изолированно. В некоторых случаях он осложняется острым инфарктом мозга, что значительно ухудшает прогноз выживаемости и первичного выхода на инвалидность.

Для выявления факторов риска, наиболее значимо влияющих на течение острого крупноочагового инфаркта миокарда, осложненного ишемическим повреждением мозга, и развитие неблагоприятных исходов в первые 30 суток от начала заболевания был проведен многофакторный анализ. В качестве метода статистической обработки был выбран дискриминантный анализ, который позволяет посредством дискриминантных функций охарактеризовать различия между группами объектов, используя набор переменных, а также оценить вклад каждой из них в дискриминацию между группами, образованными данным набором переменных [2].

При проведении анализа в качестве группирующей переменной был принят категориальный показатель «развитие осложнений острого крупноочагового инфаркта миокарда», принимающий два возможных значения «да»/«нет». Для повышения прогностической значимости результатов дискриминантного анализа в качестве основного осложнения ОИМ было рассмотрено развитие острого ишемического церебрального повреждения (ИПМ).

Учитывая то, что проведение дискриминантного анализа требует наличия двух выборок, анализируемой и тестовой, исследовались две группы пациентов: с осложненным течением ОИМ+ИПМ ( $n=42$ ) с развитием ишемического повреждения мозга в течение первых часов инфаркта миокарда и тестовая выборка с неосложненным ОИМ ( $n=35$ ). В число переменных, подвергшихся дискриминантному анализу, вошли: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), передне-задний размер правого желудочка (ПЗРГЖ), размер левого предсердия (ЛП), размер кольца аортального клапана (АК), скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка ( $E_{mk}$ ), уровень альдостерона, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фибриногена в крови. На первом этапе проводился анализ различий переменных по группам при помощи процедуры многомерного дисперсионного анализа. В качестве критерия отбора информативных дискриминантных переменных использовалась статистика Уилкса. Получены следующие основные параметры вычислительной процедуры: значение статистики Уилкса  $\lambda=0,27479$ ,  $F(9,54)=15,835$  при  $p<0,0000$ . Значения толерантности продемонстрировали отсутствие избыточных переменных. Полученные результаты свидетельствуют о среднем качестве дискриминации (табл. 1).

Значения критерия Лямбда Уилкса, которые определяют значимость различий средних значений переменных в группах, стремятся к нулю у всех дискриминирующих переменных, что, соответственно, увеличивает дискриминирующую способность функции. Результаты

**Таблица 1**  
**Результаты анализа дискриминантной функции**

Показатель (n=64)	Лямбда Уилкса	Частная лямбда Уилкса	F-включить (1,54)	p-значение	Толерантность	1 – толерантность (R-кв.)
ФВ ЛЖ	0,400078	0,686849	24,61990	0,000007	0,683973	0,316027
ПЗРПЖ	0,329256	0,834589	10,70247	0,001868	0,893353	0,106647
ЛП	0,315690	0,870455	8,03656	0,006437	0,914133	0,085867
АК	0,338318	0,812234	12,48332	0,000850	0,742204	0,257796
$E_{\text{мк}}$	0,309910	0,886687	6,90083	0,011190	0,822317	0,177683
Альдостерон	0,329728	0,833395	10,79525	0,001791	0,809179	0,190821
ФНО-α	0,309606	0,887559	6,84100	0,011526	0,792740	0,207260
ИЛ-6	0,345645	0,795016	13,92313	0,000459	0,769602	0,230399
Фибриноген	0,315630	0,870619	8,02480	0,006473	0,862926	0,137074

значений критерия F показывают, что у всех переменных данный показатель превышает пограничное значение F-включить (1,54), а значит, они все могут участвовать в построении дискриминантной функции. Анализируя полученные показатели, также можно отметить, что наибольшее значение величины F дает ФВ ЛЖ, а значит разность средних значений данной переменной в заданных группах максимальная, что характеризует ее как наиболее значимую в исследуемых выборках. Р-значение у всех переменных не превышает 0,05, а значит, различия значений критериев в группах являются статистически значимыми.

Для отбора информативных переменных использовалось расстояние Махаланобиса. Объекты, неправильно отнесенные к группе и по своим характеристикам не соответствующие большинству, образующему однородную выборку, были исключены, что позволило достигнуть общего коэффициента корректности в классификационной матрице 100%. После уточнения состава анализируемой выборки процедура дискриминантного анализа была повторена; значение статистики Уилкса  $\lambda=0,20049$ ,  $F(9,50)=22,154$ , при  $p<0,0000$ . Итоговая статистика переменных, содержащихся в модели, после ее уточнения приведена в таблице 2.

**Таблица 2**  
**Итоговая статистика переменных дискриминантной функции**

Показатель (n=60)	Лямбда Уилкса	Частная лямбда Уилкса	F-включить (1,50)	p-значение	Толерантность	1 – толерантность (R-кв.)
ФВ ЛЖ	0,337580	0,593909	34,18796	0,000000	0,601647	0,398353
ПЗРПЖ	0,285005	0,703467	21,07651	0,000030	0,823780	0,176220
ЛП	0,226214	0,886292	6,41482	0,014502	0,881440	0,118560
АК	0,255763	0,783895	13,78403	0,000516	0,697377	0,302623
$E_{\text{мк}}$	0,219228	0,914537	4,67247	0,035463	0,828613	0,171387
Альдостерон	0,266643	0,751910	16,49733	0,000172	0,722746	0,277254
ФНО-α	0,227952	0,879536	6,84814	0,011706	0,788163	0,211837
ИЛ-6	0,252277	0,794728	12,91458	0,000744	0,771117	0,228883
Фибриноген	0,239670	0,836532	9,77055	0,002952	0,810331	0,189669

Полученная дискриминантная функция с учетом проведенного для более детальной ее оценки канонического анализа характеризовалась следующими показателями значимости: собственное значение – 3,887, коэффициент канонической корреляции – 0,894, статистики Уилкса – 0,2005, статистика  $\chi^2$  – 85,973, р-уровень – 0,0000. Доля объяснимой дисперсии составила 82%. Полученные в результате канонического анализа стандартизированные коэффициенты для каждой переменной дискриминантной функции приведены в таблице 3.

Для оценки коэффициентов математической модели были вычислены коэффициенты линейных дискриминантных функций для каждого из значений зависимого признака в двух выборках с построением линейного многочлена следующего вида:

$$1 \text{ группа (пациенты с осложненным течением ОИМ)} = -0,232*\chi_1 + 13,495*\chi_2 + 15,943*\chi_3 + 12,072*\chi_4 + 0,270*\chi_5 + 0,063*\chi_6 + 0,432*\chi_7 + 0,133*\chi_8 + 0,044*\chi_9 - 95,585;$$

$$2 \text{ группа (пациенты с неосложненным течением ОИМ)} = 0,040*\chi_1 + 8,217*\chi_2 + 12,697*\chi_3 + 18,860*\chi_4 + 0,341*\chi_5 + 0,031*\chi_6 + 0,321*\chi_7 + 0,049*\chi_8 + 0,0270*\chi_9 - 81,391.$$

При помощи указанных функций общая вероятность верной классификации объектов тестовой выборки составила более 90%.

Важным звеном патогенеза сочетанного ишемического повреждения миокарда и головного мозга считается возникновение реологических нарушений крови вследствие воздействия множества факторов. В рекомендациях по ведению пациентов с ИПМ нет единого мнения по поводу применения прямых антикоагулянтов. Однако для того, чтобы снизить отрицательное влияние прокоагулянтных факторов на реологические свойства крови и плазмы, в остром периоде инфаркта миокарда, осложненного ишемическим повреждением мозга, в протоколе лечения целесообразно использование прямых антикоагулянтов.

В задачи проведенного исследования было включено определение влияния применения низкомолекулярного гепарина на реологические свойства плазмы и крови у пациентов с острым инфарктом миокарда,

**Таблица 3**  
**Стандартизированные коэффициенты для канонического анализа**

Показатель	Значение
ФВ ЛЖ, $\chi_1$	0,918818
ПЗРПЖ, $\chi_2$	-0,670995
ЛП, $\chi_3$	-0,401687
АК, $\chi_4$	0,622568
$E_{\text{мк}}$ , $\chi_5$	0,359171
Альдостерон, $\chi_6$	-0,655240
ФНО- $\alpha$ , $\chi_7$	-0,437229
ИЛ-6, $\chi_8$	-0,577023
Фибриноген, $\chi_9$	-0,502312

**Таблица 4**

**Оценка вязкости плазмы у пациентов исследуемых групп в динамике**

Показатель (M±m)	Плазма			
	Группа НМГ+ (n=20)		Группа НМГ- (n=14)	
	Исходно	8-е сутки терапии	Исходно	8-е сутки терапии
h (мПа*с)	2,35±0,07	2,94±0,12	2,40±0,10	2,77±0,10

осложненным гемодинамическим ишемическим повреждением мозга, а также оценка выживаемости пациентов через 30 суток от момента возникновения осложнения.

Основная группа пациентов с острым крупноочаговым инфарктом миокарда, осложненным ишемическим повреждением мозга, была разделена на две подгруппы. Первая подгруппа состояла из 20 пациентов, в терапии которых использовался дальтепарин натрия в терапевтической дозе – группа НМГ+. Подгруппа сравнения была представлена 14 пациентами – группа НМГ-, которым не проводилась антикоагулянтная терапия.

Результаты, полученные в ходе вискозимитрического исследования гидродинамической вязкости плазмы крови, представлены в таблице 4.

Исходные показатели вязкости плазмы не различались в группах исследования. Вязкость плазмы к концу периода наблюдения имела тенденцию к повышению в обеих подгруппах. Данные, полученные в ходе определения гидродинамической вязкости крови в двух сравниваемых подгруппах, приведены в таблице 5.

Гидродинамическая вязкость, характеризующая кровотоки в артериальной системе, не отличалась в обеих подгруппах в момент поступления в стационар. Дальнейшие расчеты продемонстрировали достоверное снижение данного реологического параметра у пациентов из подгруппы НМГ+, в то время как у сравниваемого контингента динамики показателя установлено не было. Межгрупповое сопоставление показателя в конце наблюдения показало достоверное снижение вязкости крови в подгруппе пациентов, у которых протокол лечения включал раннее назначение низкомолекулярного гепарина.

Результаты оценки выживаемости пациентов в течение 30-дневного срока с учетом модифицированного подхода к терапии антикоагулянтами представлены в таблице 6.

Результаты прогностической оценки неблагоприятного клинического исхода показали, что в подгруппе пациентов с антикоагулянтной терапией абсолютный риск смерти составил 5%, в то время как в подгруппе сравнения он был 14%. Показатель относительного риска смер-

**Таблица 5**

**Гидродинамическая вязкость крови в исследуемых подгруппах в начале наблюдения и на 8 сутки лечения**

Показатель (M±m)	Группа НМГ+ (n=20)		Группа НМГ- (n=14)	
	Исходно	8-е сутки терапии	Исходно	8-е сутки терапии
$\eta_i$ (мПа*с)	4,75±0,43	3,60±0,25*	4,92±0,51	4,81±0,46

Примечание:

\* – достоверность различия при  $p < 0,05$ .

**Таблица 6**  
**30-дневная выживаемость пациентов с осложненным течением ОИМ**

Исследуемая группа	Реконвалесценты	Умершие
НМГ+	19	1
НМГ-	12	2

ти составил 1,11, то есть риск смерти у пациентов без антикоагулянтной терапии достоверно превышал данный показатель в подгруппе пациентов с острым крупноочаговым инфарктом миокарда и ишемическим повреждением головного мозга, развившимся в первые сутки, в которой назначались НМГ. Снижение относительного риска неблагоприятного исхода составило 11% у пациентов, получавших низкомолекулярный гепарин.

### ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя полученные результаты дискриминантного анализа, можно сделать заключение, что наиболее информативными признаками, детерминирующими развитие цереброваскулярных ишемических осложнений ОИМ, являются снижение фракции выброса левого желудочка (F (34,18796)), увеличение ПЗРПЖ (F (21,07651)), уменьшение размеров аортального отверстия (F (13,78403)), снижение уровня альдостерона (F (16,49733)), повышение уровня ИЛ-6 (F (12,91458)), фибриногена (F (9,77055)), ФНО- $\alpha$  (F (6,84814)) в крови, увеличение размеров левого предсердия (F (6,41482)), снижение  $E_{\text{мк}}$  (F (4,67247)).

Пациенты, которым вводили низкомолекулярный гепарин во время лечения ОИМ, осложненного ишемическим повреждением мозга, имели лучшие реологические показатели крови, а также более благоприятный прогноз выживаемости в течение 30 суток.

---

### ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Мрочек, А.Г. Достижения кардиологической службы Республики Беларусь / А.Г. Мрочек, А.В. Пачеев, Ф.Ф. Ермолкевич, М.И. Бельская // Кардиология в Беларуси. – 2012. – № 4. – С. 8–21.
2. Сергиенко, В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. – М.: Гэотар-Медиа, 2006. – 304 с.
3. Якушин, С.С. Инфаркт миокарда / С.С. Якушин. – М.: Гэотар-Медиа, 2010. – 224 с. – (Сер. «Библиотека врача-специалиста»).
4. Acute Coronary Syndromes: A Companion to Braunwald's Heart Disease, 2nd Edition / Pierre Theroux. – 2011. – 448 p.
5. Part 10: acute coronary syndromes: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science / R.E. O'Connor [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 122, № 18 (Suppl.) – P. 787–817.