

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗНАЧЕНИЯ АНЕМИИ В ПРОГНОЗЕ РЕЦИДИВА ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Калюта Т.Ю., Токарев В.П., Каримов Р.Н., Шварц Ю.Г.
Саратовский государственный медицинский университет

Резюме

Исследование предпринято с целью изучить, является ли анемия независимым предиктором рецидивирующего течения острого инфаркта миокарда, и попытаться объяснить полученные результаты, используя метод многомерной статистики - «анализ соответствий». Обследован 171 пациент (средний возраст - $64,2 \pm 10$ года) с острым инфарктом миокарда. Все пациенты получали тромболитическую терапию; в исследование не включались больные с кровотечениями в анамнезе и тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Определялось количество эритроцитов и уровень гемоглобина в капиллярной крови при поступлении. Учитывались пожилой возраст, класс сердечной недостаточности по Killip, длительность коронарного анамнеза, наличие перенесенных инфарктов, инсультов, сахарного диабета, артериальной гипертензии, мерцательной аритмии, гипертрофии и дилатации левого желудочка по данным эхокардиографии. Наблюдение велось в среднем 21 день, фиксировались постинфарктная стенокардия и рецидивы инфаркта. Для многофакторного анализа использовались логистическая регрессия и анализ соответствий. Постинфарктная стенокардия без последующего реинфаркта отмечалась у 62 больных. Рецидив инфаркта - у 19 больных, у которых анемия выявлялась чаще (47,4%) по сравнению с подгруппой пациентов без рецидивирующей стенокардии и реинфаркта (25%; $p=0.002$). По данным однофакторного анализа и логистической регрессии не выявлено достоверной взаимосвязи анемического синдрома с постинфарктной стенокардией. В отношении реинфаркта анемия была независимым предиктором ($p=0.03$; Odds ratio - 3,11; 95 % CL 1,07 - 9,0). Роль анемии подтверждалась и «анализом соответствий», в результате которого было выявлено, что больные с реинфарктом и постинфарктной стенокардией существенно различаются между собой и отличаются от других пациентов по совокупности исходных характеристик. Таким образом, анемический синдром может быть независимым предиктором рецидива острого инфаркта миокарда. Анализ соответствий обладает существенной ценностью при анализе многомерной информации у больных с острым инфарктом миокарда.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, анемия, гемоглобин, постинфарктная стенокардия, реинфаркт, анализ соответствий.

Негативное влияние снижения уровня гемоглобина на тяжесть клинических проявлений кардиальной патологии известно клиницистам и активно изучается. Анемический синдром, по некоторым данным, связан с неблагоприятным прогнозом при различных заболеваниях сердца, в частности, при сердечной недостаточности [1]. Ранее нами было показано, что сниженный уровень гемоглобина у пациентов с острым инфарктом миокарда ассоциируется с более тяжелыми проявлениями острой сердечной недостаточности и развитием геморрагических осложнений, связанных с проведением тромболитической терапии [4]. Однако исследований взаимосвязи анемического синдрома с ближайшим прогнозом при инфаркте миокарда крайне мало. В частности, это касается риска реинфаркта. Кроме того, неизвестно, насколько «независимо» может быть влияние анемии на вероятность неблагоприятных исходов и каковы его механизмы. В этой связи представляется актуальным исследование, посвященное данной проблеме.

Безусловно, важным в этом случае является исполь-

зование метода статистики, адекватного поставленным задачам, которые относятся к классу задач о явлениях, не имеющих четкой зависимости от небольшого числа характеристик и, тем более, от одной

[3, 5]. Здесь необходимо учитывать влияние очень многих разнородных факторов, как правило, находящихся в тесном взаимодействии. Сложность исследуемых объектов и применяемые подходы к их изучению определяют то, что данные и результаты их обработки, полученные в ходе исследования, зачастую представляют собой совокупности, не поддающиеся непосредственному «визуальному» анализу. Последнее делает их объяснение крайне затруднительным. Класс задач, описанных выше, довольно характерен для медицины в целом.

Что касается острого инфаркта миокарда, то при изучении прогноза при этом заболевании в большинстве исследований используют метод логистической регрессии [3]. Однако, у этого метода статистики тоже есть описанные выше недостатки [2], и его использование в крайне незначительной мере помогает понять ме-

ханизмы, обуславливающие взаимосвязь того или иного показателя с исходами заболевания. В данной работе предпринята попытка решения этой проблемы с применением метода анализа соответствий, который является одним из разновидностей многомерной статистики, позволяющей исследовать нечисловые данные, выраженные в номинальных и порядковых шкалах.

Материал и методы

1. Контингент обследованных.

В исследование были включены 162 пациента, последовательно поступившие в первые 6 часов развития острого инфаркта миокарда (ОИМ), сопровождающегося подъемом сегмента ST, в кардиологическое отделение клинической больницы №3 СГМУ в 1999-2002 гг.. Дополнительно проанализированы истории болезней 9 умерших пациентов с инфарктом миокарда, получавших тромболитическую терапию в 1997-1998 гг. Всего проанализированы данные о 171 пациенте, среди которых мужчин было 109, средний возраст — $59,6 \pm 11$ лет; женщин — 62, средний возраст — $69,2 \pm 11$ лет. Лица старше 65 лет составили 46,7 % обследованных (80 человек). Диагноз инфаркта миокарда подтверждался повышением уровня креатинфосфокиназы более чем в два раза. В исследование не включались больные, имевшие признаки других хронических заболеваний в стадии обострения, злокачественные новообразования, туберкулез, кровотечения в анамнезе, противопоказания к введению стрептокиназы. Во всех случаях назначался аспирин, проводилась тромболитическая терапия стрептокиназой в дозе 1500000 ЕД с последующей стандартной антикоагулянтной терапией путем внутривенной инфузии в течение 48 часов под контролем активированного частичного тромбопластинового времени [17]. При отсутствии противопоказаний и индивидуальной непереносимости с первых суток инфаркта назначались бета-блокаторы и ингибиторы АПФ. По дополнительным показаниям назначались нитраты (45% больным), амиодарон и другие средства. Судьба больных прослеживалась в среднем 21 день с момента поступления. В стационаре фиксировались рецидивы инфаркта и развитие постинфарктной стенокардии по стандартным критериям [7], развитие летального исхода. До начала тромболитической терапии осуществлялся забор крови на гематологический анализ, по которому судили о количестве эритроцитов и гемоглобина. Кроме того, учитывались результаты еще 2-х заборов крови в течение первых 3-х суток нахождения в клинике. В случае развития геморрагических осложнений, которые также фиксировались, результаты исследования крови после кровотечения в работе не использовались. При анализе взаимосвязи показателей «красной» крови и ранних осложнений инфаркта учитывались данные, полученные до начала лечения, в остальных

случаях использовались результаты усреднения трех анализов. В соответствии с критериями ВОЗ, анемией считалось количество гемоглобина ниже 120 г/л у женщин и ниже 130 г/л у мужчин [8]. Активные вмешательства по поводу анемии, выявленной при поступлении, за время госпитализации не предпринимались.

Трансторакальное эхокардиографическое обследование проводилось на аппарате ACUSON 120 XP/10 по стандартной методике на 5-7 день после поступления. Наличие дилатации и гипертрофии левого желудочка определялись, исходя из принятых критериев [6, 9]. Кроме анемии и данных эхокардиографии, в данной работе для включения в многомерные статистические модели учитывались пол, возраст, сахарный диабет, артериальная гипертония, класс острой сердечной недостаточности по Killip [15], перенесенный инфаркт, перенесенный инсульт, мерцательная аритмия, то есть известные предикторы неблагоприятного течения ОИМ [10].

2. Статистические методы.

В качестве характеристик выделенных групп использовались величины математического ожидания, среднее квадратичное отклонение, частоты признаков в процентах. Взаимосвязь анамнестических, лабораторных и инструментальных данных с исходами у пациентов с ОИМ была проанализирована с использованием рутинных однофакторных методов, многофакторной логистической регрессии, а также с помощью относительно нового для медицины статистического метода — анализа соответствий.

Характеристика метода анализа соответствий.

Целью анализа соответствий является представление многомерных нечисловых данных в координатном пространстве латентных переменных малой размерности (не выше третьего порядка) в надежде получить хорошо интерпретируемую конфигурацию исследуемых объектов (признаков, групп пациентов) в виде точек, то есть удобный для понимания график. При этом, в полученном метрическом пространстве близкие точки соответствуют похожим между собой отображаемым ими объектам, а далекие — менее похожим. Если расстояние между двумя точками по какой-либо оси координатного пространства велико, можно говорить о значительном различии между объектами (группами больных), а по корреляциям признаков с этой осью можно делать вывод о том, что же (какие симптомы и патофизиологические механизмы) определяет существенные различия между объектами, то есть дать интерпретацию осям. Определяется также, какое количество осей и в какой мере описывает все разнообразие данных.

В соответствии со стандартной процедурой анализа соответствия по результатам подсчетов нами был построен график (рис.1). Точки в пространстве отражали три совокупности больных: с рецидивом инфаркта, с

Таблица 1

Корреляция объектов-строк (учитываемых в анализе параметров) с осями координат

Параметры	1 ось	2 ось	3 ось
Мужской пол	0,5073452	0,4926548	3,853515E-30
Женский пол	0,7384014	0,2615986	7,55291E-30
Больные без сахарного диабета	0,8800205	0,1199795	9,850356E-35
Больные сахарным диабетом 2 типа	0,8153414	0,1846586	2,755655E-32
Артериальная гипертензия есть	0,2129105	0,7870895	1,960732E-30
Артериальной гипертензии нет	0,003214832	0,9967852	1,286874E-32
Не было инфаркта миокарда в анамнезе	0,169115	0,830885	1,704822E-30
Был инфаркт миокарда в анамнезе	0,6034543	0,3965457	1,093537E-31
Не было инсульта в анамнезе	0,167851	0,832149	3,049796E-30
Был инсульт в анамнезе	0,09041104	0,909589	1,759021E-32
Нет мерцательной аритмии	0,6740142	0,3259858	1,178252E-30
Есть мерцательная аритмия	0,7948634	0,2051366	2,915611E-32
Есть анемия	0,8967891	0,1032109	8,959266E-33
Нет анемии	0,7790356	0,2209644	1,648135E-31
Нет дилатации полостей сердца	0,9496394	0,05036062	4,831944E-38
Есть дилатация полостей сердца	0,9781796	0,02182037	3,065669E-32
Нет гипертрофии миокарда	0,9296199	0,07038008	1,967353E-33
Есть гипертрофия миокарда	0,04816812	0,9518319	1,10984E-32

постинфарктной стенокардией, но без реинфаркта и пациентов без рецидивов заболевания. Оси, по которым разносятся в пространстве эти точки, «образованы» всей совокупностью упомянутых выше признаков (диабет, гипертензия и т.д.), имеющих некую общую суть, отражением чего в пространстве и являлась эта ось.

Анализировалась корреляция учитываемых в нашей работе признаков с осями координат. Величина этой корреляции (r), как можно полагать, отражала взаимосвязь изучаемого нами признака с определенным патогенетическим механизмом (скрытой переменной) «формирующим» ось. В данном сообщении в расчет принимались коэффициенты корреляции больше 0,7.

Результаты и обсуждение

Длительность коронарного анамнеза у исследованных больных группы составляла в среднем 5 лет. Инфаркты миокарда в прошлом перенесли 51 больной (29,7 %), инсульты – 14 (8,1 %), артериальной гипертензией страдали 135 больных (78,9%), мерцательной аритмией – 22, сахарным диабетом – 15 (8,7 %) пациентов. Конечный диастолический размер левого желудочка в среднем составлял $5,46 \pm 0,71$ см и превышал норму в половине случаев, его гипертрофия имела место у трети больных. Таким образом, по составу пациентов настоящее исследование практически не отличалось от отечественных и зарубежных исследований острого инфаркта миокарда и тромболитической терапии [11, 13, 14, 16]. Анемия выявлена у 50 (29,2 %) обследуемых. Эти данные и их возможные объяснения с нашей стороны принципиально не отличаются от приводимых авторами ранее [4].

Результаты однофакторного анализа не выявили

различий по основным исходным характеристикам – в том числе, полу, возрасту, наличию гипертонии и сахарного диабета, перенесенных инфарктов, инсультов, мерцательной аритмии, массе миокарда между больными с анемией и остальными пациентами.

Эпизоды постинфарктной стенокардии без последующего реинфаркта в период пребывания в стационаре отмечались у 62 (36,25 %) больных. По встречаемости анемии (30,7 %), среднему уровню гемоглобина и эритроцитов эта группа пациентов достоверно не отличалась от остальных больных ОИМ.

Рецидив инфаркта отмечался у 19 (11,1 %) больных, что практически совпадает с данными литературы [7,12,13]. Анемия несколько чаще ($p=0,06$) отмечалась в группе лиц с рецидивирующим течением ИМ (47,4%), по сравнению остальными больными (27%), и существенно чаще ($p=0,002$) – по сравнению с подгруппой пациентов, у которых не было ни реинфаркта, ни постинфарктной стенокардии (25% случаев анемии). Средний уровень гемоглобина и эритроцитов у лиц с рецидивирующим течением острого инфаркта был несколько ниже ($126,8 \pm 15,7$ г/л и $3,9 \pm 0,4 \times 10^{12}/л$, соответственно), чем у лиц без рецидивирующего течения ИМ ($132,9 \pm 13,7$ г/л и $4,1 \pm 0,4 \times 10^{12}/л$, соответ-

Таблица 2

Доли собственных чисел*

оси	Доли собственных чисел
1 ось	0,5636465
2 ось	0,4363535
3 ось	8,775354E-32**

Примечание: * Доли собственных чисел отражают долю вклада осей в разделение исследуемых групп (объектов) в пространстве; ** число, близкое к нулю.

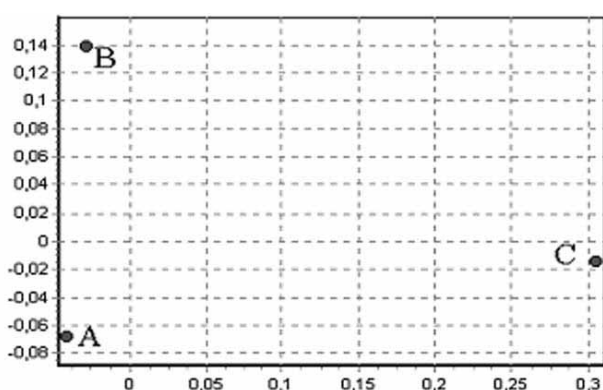


Рис. 1. Различия групп пациентов с инфарктом миокарда с различной выраженностью рекуррентной ишемии.

Примечание: группа А – пациенты без признаков рецидивирующей ишемии; группа В – пациенты с постинфарктной стенокардией; группа С – пациенты с реинфарктом.

ственно), однако различия не были достоверными ($p=0,07$ и $p=0,058$, соответственно).

По данным логистической регрессии нами не выявлено достоверной взаимосвязи анемического синдрома с постинфарктной стенокардией ($\chi^2=3,1$; $p=0,8$). Однако в отношении реинфаркта анемия была независимым предиктором ($p=0,03$; Odds ratio – 3,11; 95 % CL 1,07 – 9,0), наряду сахарным диабетом и Killip – классом. Необходимо отметить, что характеристики уравнения регрессии ($\chi^2=12,5$; $p=0,049$) не позволяют говорить о возможности точного прогноза рецидива инфаркта миокарда. Кроме того, обращает на себя внимание некоторое противоречие между отсутствием ассоциации анемического синдрома с развитием постинфарктной стенокардии и наличием взаимосвязи с рецидивированием инфаркта. При этом тесная взаимосвязь между постинфарктной стенокардией и реинфарктом считается давно установленной. Не исключено, что в определенной мере это было обусловлено особенностями используемого статистического метода, который требует соответствия данных определенной модели [3, 5]. Кроме того, представление данных в бинамиальном виде, которое обычно используется при применении логистической регрессии, обуславливает определенные потери их содержания [3, 5].

В этой связи была предпринята попытка использовать метод анализа соответствий. Наиболее демонстративными оказались результаты при включении в многофакторный анализ таких признаков, как пол, наличие диабета, артериальной гипертензии, инсульта и инфаркта в анамнезе, мерцательной аритмии, гипертрофии и дилатации полостей сердца по данным эхокардиографии, а также анемии.

Как следует из табл.1, для корректного описания всего многообразия полученных у больных с инфарктом миокарда данных оказалось достаточным двухмерное пространство. Исходя из этого, можно полагать,

что развитие постинфарктной стенокардии и реинфаркта в основном связаны с двумя основными патогенетическими факторами, которые в определенной мере соответствуют осям графика (рис. 1). Использование таблицы долей собственных чисел (табл. 1) позволяет расположить их в порядке убывания важности. Еще одним принципиальным результатом анализа соответствий было то, что три выделенные группы лиц, у которых рецидивировал инфаркт миокарда или была постинфарктная стенокардия, или отмечалось благоприятное течение заболевания в госпитальный период, отчетливо и существенно различались между собой по совокупности изучаемых характеристик (рис. 1).

Первая ось (горизонтальная на графике) определяла различия пациентов с реинфарктом и без такового. Обращает на себя внимание, что по этой оси (или фактору) пациенты с постинфарктной стенокардией и с благоприятным течением болезни практически не различались. Эта ось и различия по ней в большей степени объяснялись фактом наличия диабета, мерцательной аритмии, дилатации полости левого желудочка, а также наличием анемии (табл. 2). То есть у этих признаков отмечены высокие коэффициенты корреляции ($r>0,7$). Так как все эти факторы образуют в совокупности одну ось, это значит, что их объединяет нечто общее. Можно полагать, что общим патогенетическим механизмом, определяющим «суть» этой оси, являются ишемия миокарда, обусловленная как циркуляторными, так и метаболическими моментами. Причем, последние, очевидно, играют весьма значительную роль, о чем говорит «присутствие» анемии в этой совокупности признаков. Возможно, эта ось условно может быть названа: «Ишемия миокарда». Обращает на себя внимание, что по этой оси (или фактору) пациенты с благоприятным течением болезни и с постинфарктной стенокардией практически не различались. Возможно, у обсуждаемых пациентов с постинфарктной стенокардией не развился реинфаркт, отчасти по той причине, что ишемия миокарда исходно была не такой тяжелой.

Вторая ось определяет различия между всеми тремя выделенными группами больных. Причем больные с рецидивирующей стенокардией находятся «дальше» от лиц с благоприятным течением болезни, чем пациенты с реинфарктом. Какой же механизм болезни может обуславливать такое соотношение? Очевидно, это – склонность к спазму коронарных сосудов, который, как известно, имеет большое значение в появлении приступов нестабильной стенокардии, но не играет ведущей роли в развитии инфаркта миокарда. Это предположение некоторым образом подтверждается следующими статистическими данными. В формировании второй оси в основном «участвуют» гипертония, гипертрофия миокарда, наличие инсульта в анамнезе, что, как представляется, ассоциируется с сосудистыми нарушениями.

Очевидно, возможны и другие интерпретации полученных результатов, но основное достоинство используемого статистического метода, на наш взгляд, — это создание широких возможностей для анализа и объяснения.

Так как дилатация сердца может быть вторичной по отношению к реинфаркту, мы посчитали целесообразным еще раз провести анализ соответствий после исключения данных эхокардиографии из модели, хотя в нашем случае эти признаки способствовали интерпретации результатов. Принципиальных изменений в таблицах и на графике после повторных подсчетов не произошло, что подчеркивает возможность разделения больных по группам на основании первичной клинической информации до какого-либо углубленного обследования.

Литература

1. Арутюнов Г. П. Анемия у больных с ХСН. // Журн. «Сердечная недостаточность». - 2003. - № 4. - С. 224 — 228
2. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. — М.: Изд-во Медиа Сфера, 2001. — 392 с.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 460 с.
4. Калюта Т.Ю., Любезнов Р.Е., Орликова О.В. и др. Осложнения острого инфаркта миокарда и антитромботической терапии у больных с анемией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2003. - № 5. - 70-75 с.
5. Каримов Р.Н. Обработка экспериментальной информации— Саратов: Копипринтер, 2002. — 113.
6. Митькова В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. - М.: Изд-во Дилар, 1988. — 360 с.
7. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда: 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицинское информационное агентство, 2003. — 466 с.
8. Харрисон Р. Т. Внутренние болезни. Пер. с англ. — М.: Практика, 2002. — 1 том. - 1536 с.
9. Шиллер Н. Клиническая эхокардиография. - М.: Изд-во Мир, 1993. -347 с
10. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction)/ T.J. Ryan, E.M. Antman, N.H. Brooks et al. // Circulation. — 1999. — Vol. 100. — P. 1016-1030.
11. A composite view of cardiac rupture in the United States National Registry of Myocardial Infarction / R. C. Becker, J. M. Gore, C. Lambrew et al. // J Am Coll Cardiol. — 1996. — Vol. 27. — P. 1321-1326.
12. Moriel M., Benhorin J., Brown M.W et al. Detection and significance of myocardial ischemia in women versus men within six months of acute myocardial infarction unstable angina. The Multicenter Myocardial Ischemia Research Group // Am. J. Cardiol. — 1996. — Vol. 77. - № 10. — P. 798 — 804.
13. Vreede J.J., Gorgels A.P., Verstraaten G.M. et al. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? // J Am Coll Cardiol. — 1991. — Vol. 18. - № 3. — P. 698-706.
14. Mahon N.G., O'rorke C., Codd M.B. et al. Hospital mortality of acute myocardial infarction in the thrombolytic era// Heart. - 1999. — Vol. 81. - № 5. — P.478 - 482.
15. Killip T., Kimball J.T. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients // Am J Cardiol. — 1967. — Vol. 20. — P. 457 — 464.
16. Fullhaas J.U., Rickenbacher P., Pfisterer M. et al. Long-term prognosis of young patients after myocardial infarction in the thrombolytic era // Clin. Cardiol. — 1997. — Vol. 20. - № 12. — P. 993 - 998.
17. The Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO-2) Trial Investigators / Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction // Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 1855 — 1863.

Abstract

The aim of the study was to determine whether anemia is an independent predictor for recurrent myocardial infarction (MI), and to interpret the results obtained, using multiple statistics method — correlation analysis. In total, 171 patients (mean age $64,2 \pm 10$ years) with acute MI were examined. All participants received thrombolytic therapy. Patients with bleeding in anamnesis or sever comorbidities were excluded from the study. Red blood cell and hemoglobin levels in capillary blood were measured at admission. The following parameters were registered: elderly age, heart failure class by Killip, coronary anamnesis duration, MI, stroke, diabetes mellitus, arterial hypertension, atrial fibrillation in anamnesis, left ventricular hypertrophy and dilatation at echocardiography. Mean follow-up period lasted for 21 days; post-MI angina and recurrent MI were registered. In multiple analysis, logistic regression and correlation analysis were performed. Post-MI angina without progression into recurrent MI was observed in 62 patients. Recurrent MI was registered in 19 participants; in this group, anemia was observed more often (47,4%) than in individuals without recurrent angina or MI (25%; $p=0,002$). According to univariate analysis and logistic regression results, there was no significant correlation between anemic syndrome and post-MI angina. Anemia was an independent predictor of recurrent MI ($p=0,03$; odds ratio 3,11; 95% CI 1,07-9,0). Anemia prognostic role was confirmed by correlation analysis: patients with post-MI angina and recurrent MI substantially differed from each other, as well as from other patients, by baseline characteristics. Therefore, anemic syndrome could be regarded as an independent predictor of recurrent MI. Correlation analysis is effective in assessing multiple information on acute MI patients.

Keywords: Acute myocardial infarction, anemia, hemoglobin, post-infarction angina, recurrent myocardial infarction, correlation analysis.

Поступила 12/05-2005