

Прогноз гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST залежно від особливостей інтракоронарних тромбів

Д. І. Беш *

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Ключові слова:

гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, інтракоронарні тромби, морфологічна структура, прогнозування перебігу.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 590-596

***E-mail:**beshd@hotmail.com

Гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI) – складна медико-соціальна проблема. Дуже важлива стратифікація ризику пацієнтів із цією патологією. Факторами, які можуть суттєво її поліпшити, є морфологічні особливості інтракоронарних тромбів, що спричинили STEMI.

Мета роботи – вивчити прогноз STEMI залежно від морфологічної структури інтракоронарних тромбів, що отримані під час мануальної тромбоспірації, як одного з елементів первинного черезшкірного коронарного втручання.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 97 пацієнтів зі STEMI, в яких вивчали структуру інтракоронарних тромбів, що отримані під час мануальної тромбоспірації.

Визначили вплив різної структури тромбів на ризик розвитку комбінованої кінцевої точки дослідження, що включала смерть, інфаркт міокарда, реваскуляризацію, виникнення чи погіршення симптомів стенокардії. Тривалість спостереження – 24 місяці.

Результати. Виявили такі морфологічні особливості інтракоронарних тромбів: старі тромби – 48,45 % випадків, їхня пошарова структура – 60,82 %, наявність мікроканалів – 39,18 %, периферичної інфільтрації нейтрофільними лейкоцитами – 54,54 %. За макроскопічними характеристиками червоними були 49,48 % тромбів, змішаними – 43,30 %, білими – 7,22 %.

Через 24 місяці після первинного черезшкірного коронарного втручання вірогідні кореляційні зв'язки виявили тільки з макроскопічними ознаками інтракоронарних тромбів: з білими ($r = -0,21$, $p = 0,05$) та червоними ($r = -0,30$, $p < 0,01$) – негативні зв'язки, зі змішаними ($r = 0,41$, $p < 0,001$) – позитивні.

Методом логістичної регресії визначили чинники, що у разі поєднаної дії впливають на ризик розвитку одного з елементів комбінованої кінцевої точки: старі тромби (V1), наявність мікроканалів (V2), периферична інфільтрація лейкоцитами (V3), макроскопічно змішані тромби (V4). Формула для обчислення виявлення вірогідності впливу обраних чинників на виникнення комбінованої кінцевої точки:

$$Z = 2,37 \times V1 + 2,21 \times V2 + 1,69 \times V3 + 3,24 \times V4 - 5,60.$$

Модель вірогідна ($p < 0,0001$) з чутливістю 83,33 % та специфічністю 88,24 %.

Висновки. Інтракоронарні тромби, що спричиняють STEMI, суттєво відрізняються, незважаючи на подібні клінічну картину та тривалість захворювання. Їхні морфологічні характеристики пов'язані з прогнозом пацієнтів. Їх можна використовувати для побудови вірогідної шкали ризику, яка є реальною для застосування у клінічній практиці.

Key words:

acute myocardial infarction, intracoronary thrombus, morphological structure, course prediction.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (5), 590-596

Prognosis of acute ST-elevation myocardial infarction depending on the morphological features of intracoronary thrombi

D. I. Besh

Risk stratification among patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is very important. Morphological features of intracoronary thrombus significantly influence the prognosis.

Aim. To estimate the prognosis after STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI) depending on the morphological structure of intracoronary thrombi obtained during manual thromboaspiration.

Materials and methods. Totally 97 patients with STEMI who underwent primary PCI were included into the study. Morphological structure of intracoronary thrombi obtained by manual thromboaspiration was evaluated in all participants. Further, the different structure of thrombi influence on the risk of developing a composite endpoint was determined, which represented a death, myocardial infarction, revascularization, and angina symptoms onset or worsening. The duration of follow-up was 24 months.

Results. In 24 months after primary PCI, the occurrence of the endpoint correlated significantly only with macroscopic signs of intracoronary clots, negatively – with white ($r = -0.21$, $P = 0.05$) and red thrombi ($r = -0.30$, $P < 0.01$), and positively – with mixed thrombi ($r = 0.41$, $P < 0.001$).

Using the logistic regression, the factors were revealed which in a case of combined action, may increase the risk of the combined endpoint: old blood clots (V1), the presence of microchannels (V2), peripheral leukocyte infiltration (V3), and gross mixed thrombi (V4). The following model was developed for calculating the probability of these factors influence on the occurrence of cardiovascular events included into the endpoint:

$$Z = 2.37 \times V1 + 2.21 \times V2 + 1.69 \times V3 + 3.24 \times V4 - 5.60.$$

The model is reliable ($P < 0.0001$) with a sensitivity of 83.33 % and a specificity of 88.24 %.

Conclusions. Despite the similar clinical manifestations and duration of the disease, intracoronary thrombi that cause STEMI differ significantly. Their morphological characteristics were related to the prognosis. These characteristics may be used for construction of a reliable risk scale that is suitable for clinical practice.

Прогноз острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST в зависимости от особенностей интракоронарных тромбов

Д. И. Беш

Острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST (STEMI) – значительная медико-социальная проблема. Очень важна стратификация риска пациентов с данной патологией. Факторы, которые могут существенно ее улучшить, – морфологические особенности интракоронарных тромбов, ставшие причиной STEMI.

Цель работы – изучить прогноз STEMI в зависимости от морфологической структуры интракоронарных тромбов, полученных при проведении мануальной тромбаспирации, как одного из элементов первичного чрескожного коронарного вмешательства.

Материалы и методы. В исследование вошли 97 пациентов со STEMI, у которых изучали структуру интракоронарных тромбов. Определяли влияние различной структуры тромбов на риск развития комбинированной конечной точки исследования: смерть, инфаркт миокарда, реваскуляризацию, возникновение или ухудшение симптомов стенокардии. Длительность наблюдения – 24 месяца.

Результаты. Обнаружили такие морфологические особенности интракоронарных тромбов: старые тромбы – 48,45 % случаев, их послыная структура – 60,82 %, наличие микроканалов – 39,18 %, периферической инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами – 54,54 %. По макроскопическим характеристикам красными были 49,48 % тромбов, смешанными – 43,30 %, белыми – 7,22 %. Через 24 месяца после первичного чрескожного коронарного вмешательства достоверные корреляционные связи обнаружили лишь с макроскопическими признаками интракоронарных тромбов: с белыми ($r = -0,21$, $p = 0,05$) и красными ($r = -0,30$, $p < 0,01$) – отрицательные связи, со смешанными ($r = 0,41$, $p < 0,001$) – положительные. Используя метод логистической регрессии, выделили факторы, которые в случае сочетанного действия влияют на риск развития одного из элементов комбинированной конечной точки: старые тромбы (V1), наличие микроканалов (V2), периферическая инфильтрация лейкоцитами (V3), макроскопически смешанные тромбы (V4). Формула для расчета определения достоверности влияния избранных факторов на возникновение комбинированной конечной точки:

$$Z = 2,37 \times V1 + 2,21 \times V2 + 1,69 \times V3 + 3,24 \times V4 - 5,60.$$

Модель достоверна ($p < 0,0001$) с чувствительностью 83,33 % и специфичностью 88,24 %.

Выводы. Интракоронарные тромбы, вызывающие STEMI, существенно отличаются, несмотря на похожие клиническую картину и продолжительность заболевания. Их морфологические характеристики связаны с прогнозом пациентов. Они могут быть использованы для построения достоверной шкалы риска, которая реальна для использования в клинической практике.

Ключевые слова:

острый инфаркт миокарда, интракоронарные тромбы, морфологическая структура, прогнозирование течения.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 5(122). С. 590-596

У Європі на ішемічну хворобу серця припадає майже 1,8 млн смертей на рік, що становить близько 20 % загальної структури смертності. Хоча варіативність за цим показником у різних країнах чимала [1]. Найнебезпечнішим щодо прогнозу захворюванням, що входить до ішемічної хвороби серця, є гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI). За даними найдетальнішого в Європі Шведського реєстру, його частота в 2015 р. у цій країні становила 58 на 100 000 населення. За даними інших країн нашого континенту, цей показник коливається в межах 43–144 на 100 000 населення [2]. Відомості вітчизняної статистики показали частоту STEMI у 2016 р. – 113,6 пацієнта на 100 000 населення. На жаль, протягом останніх років в Україні немає тенденції до зниження цих показників [3]. Хоча в більшості розвинутих країн світу в останні роки захворюваність на цю патологію суттєво знизилася [4].

Протягом останніх років одним з основних елементів лікування STEMI єчасне первинне чресшкірне коронарне втручання на інфарктзалежній коронарній артерії. Це сприяє відновленню кровотоку та суттєвому покращенню прогнозу [2]. Але на результат цієї процедури може мати вплив феномен «no-reflow», що пов'язують з емболізацією частками тромбу мікроциркуляторного русла [15]. За даними Українського реєстру чресшкірних коронарних втручань, в областях із найкращим охопленням пацієнтів реперфузійною допомогою при STEMI смертність знизилася з 14,2 % у 2015 до 11,6 % у 2017 р. Отже, в 2017 р. було врятовано на 420 життів більше, ніж у 2015 р.; це дало змогу досягти загального зниження смертності від цієї патології у країні з 13,2 %

у 2016 р. до 12,5 % у 2017 р. [5]. Проте названі показники залишаються доволі високими.

Зважаючи на серйозність проблеми, особливого значення набуває стратифікація ризику пацієнтів зі STEMI. Для цього необхідне детальне вивчення факторів, що можуть суттєво впливати на перебіг і прогноз захворювання після первинного чресшкірного коронарного втручання. Одним із напрямів сучасних досліджень є вивчення особливостей інтракоронарних тромбів, що зумовлюють безпосереднє виникнення оклюзії коронарної артерії, яка проявляється STEMI [6]. Єдиним методом прижиттєвого вивчення їхньої структури в людей є морфологічний аналіз матеріалу, що отримали під час мануальної тромбаспирації (один із можливих елементів первинного чресшкірного коронарного втручання), та катанестичне спостереження. Є низка досліджень, в яких вивчали вплив певних характеристик інтракоронарних тромбів, отриманих з інфарктзалежної коронарної артерії, на прогноз пацієнтів зі STEMI [6–9]. Але результати неоднозначні. Наявні відомості фахової літератури і практичний досвід не показали спроб формування достовірної шкали ризику, яку можна було б застосовувати у практичній медицині.

Мета роботи

Вивчити прогноз гострого інфаркту міокарда з підвищенням сегмента ST залежно від морфологічної структури інтракоронарних тромбів, що отримані при проведенні мануальної тромбаспирації, як одного з елементів первинного чресшкірного коронарного втручання.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на базі трьох лікувальних установ: Національного наукового центру «Інститут кардіології імені М. Д. Стражеска» (м. Київ), КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» (м. Львів), КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр». Коронарографію виконали на ангиографах Siemens AXIOM Artis (Siemens, ФРН) або Toshiba Infinix CCI (Toshiba, Японія).

У дослідження залучили 100 пацієнтів (22 % – жінки, 78 % – чоловіки) віком $57,81 \pm 10,26$ року з гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, яким у перші 12 годин (в середньому $7,00 [4,75; 10,00]$) від початку симптомів виконали первинне черезшкірне коронарне втручання (ПЧКВ) із застосуванням мануальної тромбаспірації, яку здійснили на підставі рішення лікаря, який виконував процедуру. В кожного пацієнта на початковій коронарографії наявний видимий масивний тромбоз або оклюзія інфарктзалежної коронарної артерії.

Достатній для гістологічного дослідження аспіраційний матеріал отримали в 97 пацієнтів, яких і залучили у спостереження. Усі вони надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Інтракоронарні тромби аналізували макроскопічно та поділили на 3 групи: білі, червоні та змішані. Надалі їх фіксували в нейтральному розчині формаліну, потім заливали смолою, забарвлювали за стандартною методикою гематоксилін-еозином, а також за методикою «оранжевий-червоний-блакитний» (методика Зербіно–Лукасевиц). Остання дає змогу за забарвленням оцінити вік фібрину. Якщо фібрин набуває червоного або рожевого кольору, то від його формування минуло менше ніж 24 години. Фібрин синього або фіолетового кольору свідчить про його виникнення більш ніж за добу до фіксації. Старим вважали тромб, коли частка такого фібрину становила понад 30 %.

Для аналізу взаємозв'язку між морфологічними характеристиками інтракоронарних тромбів і прогнозом пацієнтів за певними характеристиками тромби поділили на групи:

- за віком тромбу: старий чи свіжий (відповідно до забарвлення за методикою Зербіно–Лукасевиц);
- за структурою тромбу (наявність пошарової структури чи її відсутність);
- за наявністю мікроканалів;
- за наявністю периферичної інфільтрації нейтрофільними лейкоцитами (із нейтрофільною інфільтрацією чи без неї на периферії тромбу).

Прогноз пацієнтів визначали за частотою досягнення комбінованої кінцевої точки дослідження, що включала смерть, інфаркт міокарда, реваскуляризацію (методами черезшкірного коронарного втручання або аорто-коронарного шунтування) та виникнення чи погіршення симптомів стенокардії. Прогноз визначали через 6, 12 і 24 місяців після первинного черезшкірного коронарного втручання з мануальною тромбаспірацією.

Для формування бази даних та обрахунку результатів використовували електронні таблиці LibreOffice Calc v.5.2.2.2. Статистичний аналіз результатів виконали на персональному комп'ютері за допомогою програми RStudio (RStudio, Inc.). Розрахунки логістичної регресії виконали в цій самій програмі. Результати наведені як

середні величини та їхні стандартні відхилення ($M \pm SD$) у випадку гаусівського розподілу; медіани, 25 та 75 перцентилів – $Me [25 \% ; 75 \%]$ – у випадку негаусівського розподілу. Кореляційний аналіз здійснили методом Спірмена. Для визначення чинників, які у разі поєднаної дії мають вірогідний вплив на ознаку, застосували покроковий метод логістичної регресії з прогресивною селекцією (Forward). Коефіцієнти моделі аналізували за допомогою критерію хі-квадрат (Chi-square) та похідного значення p із рівнем вірогідності $p < 0,05$. Для оцінювання рівня правдоподібності моделі виконали аналіз псевдо R-квадрату Наджелькеркеса (pseudo R-square Nagelkerkes) – аналог R-квадрату для лінійної регресії. Для обрахунку ймовірності виникнення ознаки спочатку визначали коефіцієнт регресії за формулою:

$$Z = \beta_0 + \beta_1 \times X_1 + \beta_2 \times X_2 + \dots + \beta_n \times X_n$$

де β_0 – константа рівняння логістичної регресії, β_1 – коефіцієнт бета кожного фактора, X_1 – значення конкретного показника.

Після цього визначали показник ймовірності виникнення ознаки – P , підставивши значення Z у формулу:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Z}} \times 100 \%,$$

де e – основа натурального логарифму ($\approx 2,718$).

Отримане в результаті цього рівняння значення P коливається в межах між 0 % та 100 %, де 0 % – подія неможлива, 100 % – подія відбувається завжди. Для вибору оптимального порогу ухвалення рішення проаналізували зміни зпрогнозованих і реальних значень моделі при різних значеннях порогу за допомогою функції `optim.thresh` пакету `SDMTools` програмного забезпечення `RStudio v.1.1.442`. На підставі запропонованих значень порогу, оптимальних для конкретного рівняння, зі сукупності різних варіантів обирали те значення, при якому отримували кращий баланс між чутливістю та специфічністю, а також максимальне значення AUC (площі під ROC кривою).

Результати

Аналіз вихідних характеристик наведений у таблиці 1. Серед 97 пацієнтів, в яких вдалось отримати достатній для аналізу тромботичний матеріал, 82,47 % чоловіків. Аналіз факторів ризику показав, що частота супутніх захворювань становила: цукровий діабет – 21,65 % пацієнтів, артеріальна гіпертензія – 57,73 %, ожиріння – 41,24 % пацієнтів, хронічні захворювання нирок – 20,62 %. У 32,99 % хворих виявлена дисліпідемія. Більшість пацієнтів (56,70%) курили. Детальне вивчення професійного анамнезу пацієнтів показало: у 51,55 % учасників групи дослідження наявний контакт із ксенобіотиками на робочому місці. Кардіогенний шок під час госпіталізації діагностували в 11,34 % пацієнтів. Аналіз результатів коронарографії показав, що у 42,27 % пацієнтів інфарктзалежною була передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії. Атеросклеротичне ураження понад однієї коронарної артерії виявили в 40,21 % хворих. Оцінювання кровотоку та стану мікроциркуляторного русла показало

повну відсутність кровотоку (TIMI 0) у 82,47 % випадків, відсутність ознак перфузії мікроциркуляторного русла (MBG 0) у 88,66 %.

Частота виявлення кожної з названих характеристик інтракоронарних тромбів наведена в *таблиці 2*. Попередньо визначеним критеріям старого тромбу відповідали зразки, отримані в 48,45 % пацієнтів, інші – свіжі. Пошарова структура інтракоронарного тромбу виявлена в 60,82 % випадків. Мікроканали ідентифікували в понад третині випадків (39,18 %). Периферичну інфільтрацію нейтрофільними лейкоцитами, так званий «лейкоцитарний вал», вдалося виявити в понад половини зразків (54,64 %). Отримані при аспірації тромби різнилися також за макроскопічними характеристиками. Найчастіше виявляли червоні тромби – 49,48 %, дещо рідше змішані – 43,30 %, білі тромби – в 7,22 % пацієнтів.

Протягом спостереження не вдалось отримати інформацію про 8 (8,25 %) пацієнтів, які залучені в дослідження. У *таблиці 3* наведена інформація про частоту виникнення комбінованої кінцевої точки, а також кожного з її елементів окремо, на 6, 12 та 24 місяці після первинного черезшкірного коронарного втручання.

Вивчення взаємозв'язку поміж ризиком розвитку комбінованої кінцевої точки через 6 місяців після первинної черезшкірної коронарної реваскуляризації дало змогу виявити його негативну кореляцію з такими характеристиками інтракоронарних тромбів: старі за віком ($r = -0,06$, $p = 0,55$), пошарова структура розташування формених елементів і фібрину ($r = -0,08$, $p = 0,47$), макроскопічно білі ($r = -0,12$, $p = 0,26$) або червоні ($r = -0,07$, $p = 0,49$). Встановлена позитивна кореляція ризику розвитку комбінованої кінцевої точки з наявністю мікроканалів ($r = 0,07$, $p = 0,53$) та периферичною інфільтрацією нейтрофільними лейкоцитами ($r = 0,03$, $p = 0,75$), а також макроскопічно змішаним тромбом ($r = 0,14$, $p = 0,20$). Але жоден із цих кореляційних зв'язків не досягав рівня статистичної значущості.

Інші результати аналізу отримані через 12 місяців після первинної черезшкірної коронарної реваскуляризації. Визначили 2 показники, що мали вірогідну позитивну кореляцію з ризиком розвитку комбінованої кінцевої точки: наявність мікроканалів в інтракоронарних тромбах ($r = 0,22$, $p = 0,04$) та макроскопічні ознаки змішаного тромбу ($r = 0,27$, $p = 0,01$). Старі тромби – ще один показник, який мав позитивну кореляцію, але вона не була статистично значущою ($r = 0,12$, $p = 0,26$). Інші показники мали недостовірну негативну кореляцію: пошарова структура розташування формених елементів та фібрину ($r = -0,15$, $p = 0,17$), периферична інфільтрація нейтрофільними лейкоцитами ($r = -0,08$, $p = 0,48$), а також колір тромбів (макроскопічно білі ($r = 0,16$, $p = 0,13$), червоні ($r = -0,18$, $p = 0,09$)).

На момент завершення спостереження, через 24 місяці після первинної черезшкірної коронарної реваскуляризації, результати кореляційного аналізу також відрізнялися від попередніх. Утрачено вірогідність у позитивній кореляції між наявністю мікроканалів в інтракоронарному тромбі та комбінованою кінцевою точкою ($r = 0,16$, $p = 0,13$). Ще дві мікроскопічні характеристики тромбів показали несуттєву позитивну кореляцію з ризиком розвитку комбінованої кінцевої точки: старий

Таблиця 1. Вихідні характеристики пацієнтів

Характеристики	Абсолютні значення	%
Чоловіча стать	80	82,47
Цукровий діабет	21	21,65
Артеріальна гіпертензія	56	57,73
Ожиріння	40	41,24
Дисліпідемія	32	32,99
Хронічне захворювання нирок	20	20,62
Куріння	55	56,70
Професійний контакт з ксенобіотиками	50	51,55
Кардіогенний шок	11	11,34
Дво- або трисудинне ураження	39	40,21
TIMI 0 перед ПЧКВ	80	82,47
MBG 0 перед ПЧКВ	86	88,66
Інфарктзалежна передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії	41	42,27

Таблиця 2. Частота виявлення різних морфологічних особливостей будови інтракоронарного тромбу

Ознаки	Абсолютні значення	%
Старі тромби	47	48,45
Тромби з пошаровою структурою	59	60,82
Тромби з мікроканалами	38	39,18
Тромби з периферичною інфільтрацією нейтрофільними лейкоцитами	53	54,64
Білі тромби	7	7,22
Червоні тромби	48	49,48
Змішані тромби	42	43,30

Таблиця 3. Частоти виникнення комбінованої кінцевої точки та кожного з її елементів окремо

Характеристики	6 місяців		12 місяців		24 місяці	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Смерть	4	4,49	6	6,74	8	8,99
Реваскуляризація	4	4,49	5	5,62	7	7,87
Інфаркт міокарда	1	1,12	2	2,25	3	3,37
Виникнення чи погіршення симптомів стенокардії	6	6,74	11	12,36	16	17,98
Комбінована кінцева точка	15	16,85	24	26,97	34	38,20

вік тромбів ($r = 0,13$, $p = 0,24$) та їхня периферична інфільтрація нейтрофільними лейкоцитами ($r = 0,01$, $p = 0,96$). Лише одна гістологічна ознака – пошарова структура тромбу – мала вірогідну негативну кореляцію з елементом прогнозу, який дослідили ($r = -0,08$, $p = 0,43$). Усі макроскопічні ознаки інтракоронарних тромбів показали вірогідну кореляцію з розвитком комбінованої кінцевої точки. Зокрема, за кольором тромбів встановлена негативна кореляція з білими ($r = -0,21$, $p = 0,05$) та червоними ($r = -0,30$, $p < 0,01$), позитивна – зі змішаними ($r = 0,41$, $p < 0,001$) тромбами.

Із сукупності факторів, що досліджені під час роботи за методом логістичної регресії, визначили 4 чинники, які у разі поєднаної дії впливають на ризик розвитку певних варіантів комбінованої кінцевої точки. Результати регресійного аналізу наведені в *таблиці 4*.

Модель є вірогідною ($p < 0,0001$) при значенні $\chi^2 = 69,87$. Псевдо R-квадрат Наджелькеркеса (pseudo R-square Nagelkerkes) становить 0,70, тобто наша мо-

Таблиця 4. Результати регресійного аналізу щодо ризику виникнення комбінованої кінцевої точки через 24 місяці за методом логістичної регресії

Фактори	Умовне позначення	Коефіцієнти регресії (β)
Старі тромби	V1	2,37
Наявність мікроканалів	V2	2,21
Периферична інфільтрація тромбів лейкоцитами	V3	1,69
Макроскопічно змішані тромби	V4	3,24
Константа (β_0)		-5,60

дель на 70 % відповідає гіпотетичній ідеальній моделі, яка могла б пояснити виникнення комбінованої кінцевої точки.

Оптимальний поріг для ухвалення рішення – значення ризику 34 %. Тобто у разі показника ризику розвитку комбінованої кінцевої точки до 34 % ситуацію слід трактувати як відсутність ризику, а якщо показник становить більше ніж 34 %, можна говорити про ризик її розвитку. Таке порогове значення дає змогу отримати найкращі показники точності моделі: відсоток правильно прогнозованих позитивних випадків (чутливість) становитиме 83,33 %, негативних (специфічність) – 88,24 %, AUC (area under ROC curve) = 0,93.

Формула для обрахування вірогідності впливу чинників на виникнення комбінованої кінцевої точки:

$$Z = 2,37 \times V1 + 2,21 \times V2 + 1,69 \times V3 + 3,24 \times V4 - 5,60$$

Клінічний випадок. Пацієнт Ш., 59 років, надійшов у кардіологічне відділення для хворих з інфарктом міокарда зі скаргами на ангінозні болі за грудиною у спокої, що тривали майже 8 годин. До цього подібних скарг протягом життя не мав.

У чоловіка визначили фактори ризику ішемічної хвороби серця: артеріальна гіпертензія понад 10 років, куріння понад 45 років, дисліпідемія, професійний контакт із ксенобіотиками. На ЕКГ під час надходження в стаціонар – підйом сегмента ST у відведеннях II, III, AVF із реципрокними змінами в I та AVL. Пацієнта направили у відділення інтервенційної радіології для виконання первинного черезшкірного коронарного втручання. На коронарографії виявили тотальну оклюзію домінантної правої коронарної артерії в проксимальному сегменті, кровотік ступеня TIMI 0 та відсутність ознак перфузії міокарда (MBG 0). Інші коронарні артерії – без гемодинамічно значущих стенозів. Пацієнту здійснили успішну мануальну тромбоаспірацію зі стентуванням інфарктзалежної коронарної артерії. Після втручання отримали кровотік TIMI 3, але перфузія міокарда була на рівні MBG 1. Тромб, який отримали під час аспірації, мав такі характеристики: старий з мікроканалами, без ознак периферичної інфільтрації нейтрофільними лейкоцитами, макроскопічно – змішаний. Підставивши дані в формулу регресійної моделі, отримуємо:

$$Z = 2,37 \times 1 + 2,21 \times 1 + 1,69 \times 0 + 3,24 \times 1 - 5,60 = 2,22$$

Обрахувавши шанс розвитку комбінованої кінцевої точки, отримуємо:

$$P(z) = (1/1 + e^{-2,22}) \times 100 \% = 90,20 \%$$

Отже, ймовірність розвитку одного з елементів комбінованої кінцевої точки становить 90,20 %, що є більшим за порогове значення. Спостереження показали: цей пацієнт помер через 8 місяців після первинного черезшкірного коронарного втручання.

Обговорення

Результати дослідження показали суттєву відмінність за морфологічною структурою інтракоронарних тромбів, що отримані під час мануальної тромбоаспірації давністю до 12 годин у пацієнтів зі STEMI. Аналіз морфології тромбів важливий, оскільки склад і будова тромбу показують патогенез тромботичного процесу. Протягом дослідження показано, що особливості морфологічної структури тромбів можуть визначити відмінність доклінічного і раннього клінічного перебігу STEMI у різних пацієнтів. Така думка наведена і в низці інших досліджень, які присвячені вивченню порушеного питання [6–9].

Однією з характеристик, що, за результатами нашого дослідження, відіграє роль у предикції прогнозу пацієнтів, є вік тромбу. Старим вважали тромб, забарвлений за Зербіно–Лукаевич, із високим вмістом старого фібрину. Таких у групі дослідження 47 (48,45 %) осіб. Хоча ця характеристика самостійно не корелювала з прогнозом, але мала на нього поєднаний вплив разом з іншими чинниками. У низці інших досліджень використовували непрямі ознаки віку тромбу. Свіжими (до 1 доби) вважали тромби з поширеною структурою фібрину та інтактних клітин крові (тромбоцитів, еритроцитів і прозапальних клітин), старими (понад 1 день) вважали тромб, якому була притаманна одна з ознак: гомогенізація структурних елементів, коліквацийний некроз і каріорексис гранулоцитів, проростання гладком'язових клітин з чи без депозитів свіжої сполучної тканини або проростання в тромб мікроканалів [6,9,10,12]. В інших дослідженнях розрізняли дві групи старих тромбів: літичні (1–5 діб) та організовані (понад 5 діб) [8,11].

На особливу увагу заслуговує дослідження, виконане X. Li et al., яке включало 870 пацієнтів. Під час мультиваріантного аналізу автори, враховуючи інші можливі предиктори прогнозу, виявили: старі тромби вірогідно пов'язані з більшою смертністю пацієнтів (BP 1,9; 95 % довірчий інтервал 1,08–3,32; $p = 0,03$) [6]. Подібний результат отримали і в дослідженні, в якому виконали аналіз тромбів від 305 пацієнтів зі STEMI. Під час мультиваріантного аналізу з'ясували: наявність старих тромбів – незалежний предиктор виникнення значущих серцево-судинних подій протягом 6 місяців спостереження (відносний ризик 3,03; 95 % довірчий інтервал 1,122–9,522) [9]. За результатами цього дослідження, вік тромбу не залежав від часу з моменту виникнення симптомів до початку ревааскуляризації [11].

Однак не в усіх дослідженнях вік тромбу був предиктором прогнозу. Так, аналізуючи дані, що отримані від 142 пацієнтів зі STEMI, з'ясували: він не мав суттєвого зв'язку з прогнозом. Єдиною ознакою тромбу, яка пов'язана з виникненням великих серцевих подій, була наявність у ньому компонентів атеросклеротичної бляшки ($p = 0,03$) [10].

Ще дві характеристики, які в нашому дослідженні доповнили й уточнили стратифікацію ризику, були по-

шарова структура та наявність мікроканалів у тромбах. Ці характеристики тромбів у названих дослідженнях включені як критерії віку тромбу. За нашими даними, вони мають суттєву самостійну роль. Необхідно відзначити: якщо наявність мікроканалів, за нашими даними, завжди пов'язана зі старими тромбами, то поширену структуру доволі часто мають тромби, вік фібрину в яких становить понад 1 добу.

Лейкоцитарна інфільтрація в інтракоронарному тромбі визначена доволі давно [13,14]. Як і в нашому спостереженні, в низці досліджень вказували на роль цього показника у стратифікації ризику пацієнтів зі STEMI. Так, J. L. Szafer et al. на підставі структурного аналізу аспіраційного матеріалу, який отримали від 160 пацієнтів, виявили негативний вплив лейкоцитарної інфільтрації тромбів на прогноз хворих [16]. Це можна пояснити тим, що у тромбі лейкоцити виконують не стільки прозапальну функцію, скільки є джерелом формування позаклітинних пасток, і останні можуть утворюватися нейтрофілами, макрофагами, ліністими клітинами та еозинофілами. Нейтрофільні пастки зазвичай стимулюють формування тромбу в місці розриву атеросклеротичної бляшки, формуючи каркас для депонування фібрину. Макрофаги залучаються на пізніших етапах і, ймовірно, спричиняють організацію тромбу [17]. У дослідженні A. Mangold et al. проаналізовані тромби від 111 пацієнтів зі STEMI. Автори виявили, що наявність нейтрофільних пасток у тромбі пов'язана зі збільшенням зони некрозу та погіршенням резолюції сегмента ST [18].

Макроскопічні характеристики тромбу – доволі важливі й відносно прості для оцінювання предикторів прогнозу. Вони показують загальні особливості будови тромбу. За результатами наших досліджень, саме макроскопічні характеристики тромбів вірогідно корелювали з ризиком виникнення кінцевої точки. Аналогічними є результати дослідження, яке здійснили Y. Yang et al. Автори проаналізували 137 пацієнтів зі STEMI, частота великих серцево-судинних подій на стаціонарному етапі лікування під час мультиваріантного регресійного аналізу вірогідно вища за наявності червоних тромбів (відносний ризик 1,353; 95 % довірчий інтервал 1,003–1,826; $p = 0,048$) [7]. Такі дані можна пояснити потенційно більшою схильністю червоних тромбів до дистальної емболізації та розвитку надалі феномена «по-reflow».

Найважливіший результат нашого дослідження – отримання математичної моделі, що дає змогу оцінити ризик розвитку негативних подій на підставі аналізу інтракоронарних тромбів. Вдалося виявити тільки одну публікацію, в якій описана шкала прогнозування STEMI, враховуючи морфологічні особливості тромбів. Єдиний фактор, який, згідно з цією моделлю, вірогідно впливав на прогноз, – вік тромбів. Інші фактори впливу, що увійшли до цієї шкали, – показники біохімічного аналізу крові [6].

Висновки

1. Інтракоронарні тромби, що спричиняють STEMI, суттєво відрізняються, незважаючи на подібну клінічну картину та тривалість захворювання. Їхні морфологічні характеристики пов'язані з прогнозом пацієнтів.

2. Вони можуть бути використані для побудови вірогідної шкали ризику, яка є реальною для використання у клінічній практиці.

Перспективи подальших досліджень. Необхідне поглиблене вивчення впливу будови інтракоронарних тромбів та побудова шкали, що включила б і клінічні, лабораторні, інструментальні показники.

Фінансування

Дослідження є фрагментом НДР Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вплив факторів ризику та інвазивних методів лікування на перебіг гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця» (№ 0116U004512).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 29.05.2020

Після доопрацювання / Revised: 11.06.2020

Прийнято до друку / Accepted: 16.06.2020

Відомості про автора:

Беш Д. І., канд. мед. наук, доцент каф. сімейної медицини ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-8982-7578](https://orcid.org/0000-0002-8982-7578)

Information about author:

Besh D. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Family Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторе:

Беш Д. И., канд. мед. наук, доцент каф. семейной медицины ФПДО, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Список літератури

- [1] Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 / N. Townsend et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. Issue 42. P. 3232-3245. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>
- [2] 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez et al. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39. Issue 2. P. 119-177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
- [3] Пацієнт зі стабільною ішемічною хворобою серця в Україні та Європі: результати 5-річного реєстру Clarify / М. І. Лутай та ін. *Український кардіологічний журнал*. 2018. Т. 25. № 4. С. 19-30. <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2018.4.1930>
- [4] Heart Disease and Stroke Statistics – 2015 Update. A Report From the American Heart Association / D. Mozaffarian et al. *Circulation*. 2015. Vol. 131. Issue 4. P. e29-e322. <https://doi.org/10.1161/CIR.000000000000152>
- [5] Соколов М. Ю. Реєстр перкутанних коронарних втручань: розширений порівняльний аналіз результатів 2016 і 2017 року. Від реперфузійного парадоксу до зниження летальності. *Серце і судини*. 2018. № 3. С. 9-27. <https://doi.org/10.30978/HV2018-3-9>
- [6] Older coronary thrombus is an independent predictor of 1-year mortality in acute myocardial infarction / X. Li et al. *European Journal of Clinical Investigation*. 2016. Vol. 46. Issue 6. P. 501-510. <https://doi.org/10.1111/eci.12619>
- [7] Thrombus aspirated from patients with ST-elevation myocardial infarction: Clinical and angiographic outcomes / Y. Yang et al. *Journal of International Medical Research*. 2016. Vol. 44. Issue 6. P. 1514-1523. <https://doi.org/10.1177/0300060516667373>
- [8] Granulocytes in coronary thrombus evolution after myocardial infarction – time-dependent changes in expression of matrix metalloproteinases / X. Li et al. *Cardiovascular Pathology*. 2016. Vol. 25. Issue 1. P. 40-46. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2015.09.007>

- [9] Relationship between thrombus age in aspirated coronary material and mid-term major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with acute myocardial infarction / K. Nishihira et al. *Atherosclerosis*. 2018. Vol. 268. P. 138-144. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.001>
- [10] Immunohistological Analysis of Intracoronary Thrombus Aspirate in STEMI Patients: Clinical Implications of Pathological Findings / A. Blasco et al. *Revista Española de Cardiología (English ed.)*. 2017. Vol. 70. Issue 3. P. 170-177. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.09.006>
- [11] Inflammatory cell content of coronary thrombi is dependent on thrombus age in patients with ST-elevation myocardial infarction / W. W. Fuijkschot et al. *Journal of Cardiology*. 2017. Vol. 69. Issue 1. P. 394-400. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2016.10.003>
- [12] The role of diabetes mellitus in the composition of coronary thrombi in patients presenting with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / J. C. Sebben et al. *American Heart Journal*. 2016. Vol. 172. P. 26-33. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.10.003>
- [13] Changes in thrombus composition and profilin-1 release in acute myocardial infarction / I. Ramaiola et al. *European Heart Journal*. 2015. Vol. 36. Issue 16. P. 965-975. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv356>
- [14] Histopathological evaluation of thrombus in patients presenting with stent thrombosis. A multicenter European study: a report of the prevention of late stent thrombosis by an interdisciplinary global European effort consortium / J. Riegger et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. Issue 19. P. 1538-1549. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv419>
- [15] Lim S. Y. No-Reflow Phenomenon by Intracoronary Thrombus in Acute Myocardial Infarction. *Chonnam Medical Journal*. 2016. Vol. 52. Issue 1. P. 38-44. <https://doi.org/10.4068/cmj.2016.52.1.38>
- [16] Simple mechanical reperfusion in acute myocardial infarction: determinants, prognostic implications and relation with thrombus histology / J. L. Szarfer et al. *Medicina*. 2017. Vol. 77. Issue 5. P. 358-364.
- [17] Extracellular traps derived from macrophages, mast cells, eosinophils and neutrophils are generated in a time-dependent manner during atherothrombosis / K. R. Pertiwi et al. *The Journal of Pathology*. 2019. Vol. 247. Issue 4. P. 505-512. <https://doi.org/10.1002/path.5212>
- [18] Coronary neutrophil extracellular trap burden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and infarct size / A. Mangold et al. *Circulation Research*. 2015. Vol. 116. Issue 7. P. 1182-1192. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304944>

References

- [1] Townsend, N., Wilson, L., Bhatnagar, P., Wickramasinghe, K., Rayner, M., & Nichols, M. (2016). Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European Heart Journal*, 37(42), 3232-3245. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>
- [2] Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucchiarelli-Ducci, C., Bueno, H., Caforio, A., Crea, F., Goudevenos, J. A., Halvorsen, S., Hindricks, G., Kastrati, A., Lenzen, M. J., Prescott, E., Roffi, M., Valgimigli, M., Varenhorst, C., Vranckx, P., Widimský, P., & ESC Scientific Document Group. (2018). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 39(2), 119-177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
- [3] Luty, M. I., Parkhomenko, O. M., Lysenko, G. F., Golikova, I. P., Greenlaw, N., Ferrari, R., Ford, I., Fox, K. M., Tardif, J.-C., Tendera, M., Steg, Ph. G., & Young, R. (2018). Patsient zi stabilnoiu ishemichnoiu khvoroboiu sertsia v Ukraini ta Yevropi: rezultaty 5-richnoho reiestru Clarify [Patient with stable ischemic heart disease in Ukraine and Europe: The CLARIFY registry 5-year results]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 25(4), 19-30. <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2018.4.1930> [in Ukrainian].
- [4] Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., de Ferranti, S., Després, J. P., Fullerton, H. J., Howard, V. J., Huffman, M. D., Judd, S. E., Kissela, B. M., Lackland, D. T., Lichtman, J. H., Lisabeth, L. D., Liu, S., Mackey, R. H., Matchar, D. B., McGuire, D. K., ... American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2015). Heart Disease and Stroke Statistics – 2015 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 131(4), e29-e322. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000152>
- [5] Sokolov, M. Yu. (2018). Reiestr perkatannykh koronarnykh vtruchan : rozshyrenyi porivnialnyi analiz rezultativ 2016 i 2017 roku. Vid reperfuziinoho paradoksu do znyzhennia letalnosti [Register of percutaneous coronary interventions: expanded comparative analysis of results of 2016 and 2017. From reperfusion paradox to decrease of mortality]. *Sertse i sudyny*, (3), 9-27. <https://doi.org/10.30978/HV2018-3-9> [in Ukrainian].
- [6] Li, X., Kramer, M. C., Damman, P., van der Wal, A. C., Grundeken, M. J., van Straalen, J. P., Koch, K. T., Henriques, J. P., Baan, J. Jr, Vis, M. M., Piek, J. J., Fischer, J. C., Tijssen, J. G., & de Winter, R. J. (2016). Older coronary thrombus is an independent predictor of 1-year mortality in acute myocardial infarction. *European Journal of Clinical Investigation*, 46(6), 501-510. <https://doi.org/10.1111/eci.12619>
- [7] Yang, Y., Li, J., Xu, W., Dong, S., Yu, H., Song, H., & Chu, Y. (2016). Thrombus aspirated from patients with ST-elevation myocardial infarction: Clinical and angiographic outcomes. *Journal of International Medical Research*, 44(6), 1514-1523. <https://doi.org/10.1177/0300060516667373>
- [8] Li, X., de Boer, O. J., Ploegmaker, H., Teeling, P., Daemen, M. J., de Winter, R. J., & van der Wal, A. C. (2016). Granulocytes in coronary thrombus evolution after myocardial infarction – time-dependent changes in expression of matrix metalloproteinases. *Cardiovascular Pathology*, 25(1), 40-46. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2015.09.007>
- [9] Nishihira, K., Shibata, Y., Yamashita, A., Kuriyama, N., & Asada, Y. (2018). Relationship between thrombus age in aspirated coronary material and mid-term major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 268, 138-144. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.001>
- [10] Blasco, A., Bellas, C., Goicolea, L., Muñoz, A., Abreira, V., Royuela, A., Mingo, S., Oteo, J. F., García-Touchard, A., & Goicolea, F. J. (2017). Immunohistological Analysis of Intracoronary Thrombus Aspirate in STEMI Patients: Clinical Implications of Pathological Findings. *Revista Española de Cardiología (English ed.)*, 70(3), 170-177. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.09.006>
- [11] Fuijkschot, W. W., Groothuizen, W. E., Appelman, Y., Radonic, T., van Royen, N., van Leeuwen, M. A., Krijnen, P. A., van der Wal, A. C., Smulders, Y. M., & Niessen, H. W. (2017). Inflammatory cell content of coronary thrombi is dependent on thrombus age in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Journal of Cardiology*, 69(1), 394-400. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2016.10.003>
- [12] Sebben, J. C., Pinto Ribeiro, D. R., Lopes, R. D., de Winter, R., Harskamp, R., Cambuzzi, E., Schmidt, M. M., Martinelli, E. S., Gottschalk, C. A., & Quadros, A. S. (2016). The role of diabetes mellitus in the composition of coronary thrombi in patients presenting with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *American Heart Journal*, 172, 26-33. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.10.003>
- [13] Ramaiola, I., Padró, T., Peña, E., Juan-Babot, O., Cubedo, J., Martín-Yuste, V., Sabate, M., & Badimon, L. (2015). Changes in thrombus composition and profilin-1 release in acute myocardial infarction. *European Heart Journal*, 36(16), 965-975. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv356>
- [14] Riegger, J., Byrne, R. A., Joner, M., Chandraratne, S., Gershlick, A. H., Ten Berg, J. M., Adriaenssens, T., Guagliumi, G., Godschalk, T. C., Neumann, F. J., Trenk, D., Feldman, L. J., Steg, P. G., Desmet, W., Alfonso, F., Goodall, A. H., Wojdyla, R., Dudek, D., Philippi, V., Opinaldo, S., ... Prevention of Late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort (PRESTIGE) Investigators. (2016). Histopathological evaluation of thrombus in patients presenting with stent thrombosis. A multicenter European study: a report of the prevention of late stent thrombosis by an interdisciplinary global European effort consortium. *European Heart Journal*, 37(19), 1538-1549. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv419>
- [15] Lim, S. Y. (2016). No-Reflow Phenomenon by Intracoronary Thrombus in Acute Myocardial Infarction. *Chonnam Medical Journal*, 52(1), 38-44. <https://doi.org/10.4068/cmj.2016.52.1.38>
- [16] Szarfer, J. L., García-Escudero, A., Blanco, F., Albornoz, F., Alonso, A., Zappi, A., Blanco, R., Gigena, G., & Gagliardi, J. (2017). Simple mechanical reperfusion in acute myocardial infarction: determinants, prognostic implications and relation with thrombus histology. *Medicina*, 77(5), 358-364.
- [17] Pertiwi, K. R., de Boer, O. J., Mackaaij, C., Pabittei, D. R., de Winter, R. J., Li, X., & van der Wal, A. C. (2019). Extracellular traps derived from macrophages, mast cells, eosinophils and neutrophils are generated in a time-dependent manner during atherothrombosis. *The Journal of Pathology*, 247(4), 505-512. <https://doi.org/10.1002/path.5212>
- [18] Mangold, A., Alias, S., Scherz, T., Hofbauer, T., Jakowitsch, J., Panzenböck, A., Simon, D., Laimer, D., Bangert, C., Kammerlander, A., Mascherbauer, J., Winter, M. P., Distelmaier, K., Adlbrecht, C., Preissner, K. T., & Lang, I. M. (2015). Coronary neutrophil extracellular trap burden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and infarct size. *Circulation Research*, 116(7), 1182-1192. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304944>