



Д. І. Беш^{1,2}, М. Ю. Соколов^{3,4},
І. В. Полівенок^{5,6}

¹Львівський національний
медичний університет імені
Данила Галицького, м. Львів

²КНП «Перше територіальне
медичне об'єднання м. Львова»,
м. Львів

³Національний науковий центр
«Інститут кардіології імені
М. Д. Стражеско», м. Київ

⁴Національний університет
охорони здоров'я України
ім. П. Л. Шупика, м. Київ

⁵ДУ «Інститут загальної
та невідкладної хірургії
ім. В. Т. Зайцева АМНУ»,
м. Харків

⁶Науково-навчальний
інститут післядипломної
освіти Харківського
Національного медичного
університету

© Колектив авторів

ЗВ'ЯЗОК ПОМІЖ МОРФОЛОГІЧНИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ІНТРАКОРОНАРНИХ ТРОМБІВ ТА ЙМОВІРНІСТЮ ДОСЯГНЕННЯ АДЕКВАТНОГО КРОВОПЛИНУ В ІНФАРКТЗАЛЕЖНІЙ КОРОНАРНІ АРТЕРІЇ

Анотація. *Мета.* Вивчити зв'язок між морфологічними характеристиками інтракоронарних тромбів та ймовірністю досягнення адекватного кровоплину в інфаркт залежній коронарній артерії у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегменту ST (STEMI) після первинного черезшкірного коронарного втручання (ПЧКВ).

Матеріали і методи. У аналіз увійшло 98 пацієнтів з STEMI, яким в перші 12 годин від початку симптомів було проведено ПЧКВ і при мануальній тромбаспірації отримано тромботичні маси. Останні було проаналізовано макро- та мікроскопово. За допомогою методу логістичної регресії з прогресивною селекцією було виявлено характеристики тромбів, що впливають на ймовірність досягнення адекватного кровотоку.

Результати. Із сукупності факторів, досліджених у ході виконання роботи за методом логістичної регресії, було виокремлено 5 чинників, що при поєднаній дії мають вплив на ймовірність досягнення кровотоку TIMI 3 після ПЧКВ: старі тромби, пошарова структура, мікроканали, запальний інфільтрат на периферії та білі тромби

Висновки. Будова інтракоронарного тромбу має суттєвий зв'язок з ймовірністю досягнення адекватного кровотоку по інфарктзалежній коронарній артерії.

Ключові слова: *гострий інфаркт міокарда з елевацією сегменту ST, первинне черезшкірне коронарне втручання, інтракоронарні тромби*

Вступ

Серцево-судинні захворювання є головною причиною смертності в більшості країн світу. Особливу тривогу викликає висока частота і неоднозначний прогноз гострих клінічних форм ішемічної хвороби серця, зокрема гострого інфаркту міокарда з елевацією сегменту ST (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI). На сьогоднішній день напрацьовані чіткі рекомендації як американських кардіологічних асоціацій (ACC/AHA/SCAI), так і Європейської асоціації кардіологів (ESC), стосовно медикаментозних та інвазивних можливостей лікування даної патології. Всі вони сходяться на тому, що ключовим елементом в лікуванні гострого STEMI є первинні черезшкірні коронарні втручання (ПЧКВ) [1, 2].

Проте, навіть вчасне застосування даного підходу не завжди призводить до адекватної реперфузії міокарда і позитивних результатів лікування. Неможливість реперфузії мікроциркуляції, що безпосередньо живить міокард, як правило внаслідок тромботичної оклюзії прекапілярного і капілярного русла, називається

феномен «no-reflow». Адекватним кровотік після реперфузії вважається при показнику TIMI 3. Одним з основних критеріїв «no-reflow» є саме неможливість досягнення такого значення.

Відсутність адекватного кровотоку по інфарктзалежній коронарній артерії після ПЧКВ у пацієнтів з STEMI, за різними даними, становить від 11 до 41%, з різною варіабельністю залежно від факторів ризику пацієнта, інфарктзалежної судини, особливостей ураження тощо [3]. Феномен «no-reflow» є важливою причиною несприятливих результатів ПЧКВ, ремоделювання шлуночків і поганого відновлення серцевої функції після ішемії [4].

Він значно збільшує рівень госпіталізації та смертності пацієнтів з STEMI. На сьогоднішній день немає чітких доказів зворотного розвитку феномену «no-reflow», але ранній моніторинг і скринінг пацієнтів із високим ризиком перед ПЧКВ можуть зменшити його частоту [5]. Специфічні механізми виникнення «no-reflow» не зовсім зрозумілі, але можуть включати дисгальну мікроваскулярну емболізацію та пошкодження, пов'язані з реперфузією [6].

Фактори запалення, такі як тромбоцити, нейтрофіли, ендотеліальні клітини, тканинні фактори та вазоконстриктори, залучені до процесу його розвитку [7]. В даний час не існує єдиного ефективного лікування «no-reflow», тому профілактика дуже важлива. Виявлення пацієнтів з найбільшим ризиком є першим кроком у запобіганні «no-reflow» [8].

Вивчення будови інтракоронарного тромбу може призвести до розуміння причин відсутності реперфузії міокарда після ПЧКВ.

Мета досліджень

Вивчити зв'язок між морфологічними характеристиками інтракоронарних тромбів та ймовірністю досягнення адекватного кровоплину в інфаркт залежній коронарній артерії у пацієнтів STEMI після ПЧКВ.

Матеріали і методи досліджень

Дослідження здійснювали на базі трьох лікувальних установ: Національний науковий центр «Інститут кардіології імені М. Д. Стражеска» м. Київ, Комунальне неприбуткове підприємство «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» м. Львів та Комунальне неприбуткове підприємство Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр». До дослідження увійшло 100 (жінок 22%, чоловіків 78%) пацієнтів віком $57,81 \pm 10,26$ роки з STEMI, яким в перші 12 (в середньому $7,00 [4,75; 10,00]$) годин від початку симптомів було проведено ПЧКВ із застосуванням мануальної тромбаспірації. Використання останньої проводилось на підставі рішення лікаря, який виконував втручання. В кожного пацієнта на початковій коронарографії був видимий масивний тромбоз або оклюзія інфарктзалежної коронарної артерії. Реваскуляризація неінфарктзалежних коронарних артерій, за наявності показів, проводилась в рамках даної госпіталізації.

Достатній для гістологічного дослідження аспіраційний матеріал було отримано в 98 пацієнтів, яких і було включено в подальше спостереження. Усі вони надали інформовану згоду на участь в дослідженні. Отримані інтракоронарні тромби аналізували макроскопово і розподіляли на три групи: білі, червоні та змішані. В подальшому їх фіксували в нейтральному розчині формаліну, потім заливали смолою і зафарбовували за стандартною методикою гематоксилін-еозином, а також за методикою оранжесин-червоної-голубий (методика Зербіно-Лукаевич) [5]. Остання дозволяє за забарвленням оцінити вік фібрину. Якщо фібрин набуває червоного або рожевого кольору, то від його формування пройшло менш 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 складала понад 30 %.

Тромби, відповідно до певних характеристик, було розподілено на наступні групи:

- за віком тромбу: старий чи свіжий (відповідно до забарвлення за Зербіно-Лукаевич)
- за структурою тромбу (наявність пошарової структури чи її відсутність)
- за наявністю мікроканалів
- за наявністю периферичної інфільтрації нейтрофільними лейкоцитами (з чи без нейтрофільної інфільтрації на периферії тромбу).
- за наявністю еозинофільних лейкоцитів (з та без еозинофільних лейкоцитів)
- за наявністю компонентів атеростклеротичної бляшки (з та без компонентів атеростклеротичної бляшки).

Оцінка кровоплину по інфарктзалежній коронарній артерії за шкалою Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) проводилася за стандартною методикою: TIMI 0 – відсутній кровоплин дистальніше місця оклюзії; TIMI 1 – незначний кровоплин дистальніше місця оклюзії, але не заповнюються дистальні відділи артерії; TIMI 2 – сповільнений антеградний кровоплин з повним заповненням дистальних сегментів коронарної артерії; TIMI 3 – нормальне, повноцінне заповнення дистального русла артерії. Досліджуваною ознакою було досягнення адекватного кровотоку по інфарктзалежній коронарній артерії (TIMI3).

Для виокремлення чинників, які при поєднаній дії мають достовірний вплив на дану ознаку, нами було застосовано покроковий метод логістичної регресії з прогресивною селекцією (Forward).

Отримані коефіцієнти моделі аналізувалися за допомогою критерію χ^2 -квадрат (Chi-square) та похідного значення p з встановленим рівнем достовірності $p < 0,05$.

Для оцінки рівня правдоподібності отриманої моделі нами проводився аналіз псевдо R-квадрату Наджелькеркеса (pseudo R-square Nagelkerkes) – аналог R-квадрату для лінійної регресії.

Для обрахунку ймовірності розвитку однієї з великих коронарних подій протягом двох років після госпіталізації спочатку визначається коефіцієнт регресії Z за формулою:

$$Z = \beta_0 + \beta_1 \times X_1 + \beta_2 \times X_2 + \dots + \beta_n \times X_n, \quad (1)$$

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



Після цього визначали значення P розвитку однієї з великих коронарних подій протягом двох років після госпіталізації за формулою:

$$P = \frac{1}{1+e^{-Z}} * 100\% \quad \frac{1}{1+e^{-Z}} * 100\% \quad , (2)$$

де e – основа натурального логарифма (дорівнює 2,718),

Z – коефіцієнт регресії

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 прийняття рішення проводився аналіз змін спрогнозованих та реальних значень отриманої 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, з сукупності різних варіантів обиралися те значення, при якому отримують кращий баланс між чутливістю та специфічністю, а також максимальне значення AUC (площі під ROC кривою).

Результати досліджень та їх обговорення

У табл.1 представлений аналіз основних характеристик пацієнтів, факторів ризику ішемічної хвороби серця, клінічних показників та стану коронарного кровообігу до проведення ПЧКВ.

Таблиця 1

Основні характеристики пацієнтів перед проведенням ПЧКВ

Характеристики	Кількість пацієнтів	
	абсолютна	%
Чоловіча стать	82	83,67
Цукровий діабет	23	23,47
Артеріальна гіпертензія	58	59,18
Ожиріння	41	43,88
Дисліпідемія	33	33,67
Куріння	57	58,16
Професійний контакт з ксенобіотиками	52	53,06
Кардіогенний шок	12	12,24
Багатосудинне ураження	40	40,81
TIMI 0 перед ПЧКВ	82	83,67
MVG 0 перед ПЧКВ	88	89,80
Інфарктзалежна ліва коронарна артерія	41	41,84

На підставі літературних даних та власних спостережень, було відібрано 8 морфологічних характеристик інтракоронарного тромбу, які могли би впливати на можливість досягнення адекватного кровоплину по інфарктзалежній коронарній артерії: мікроскопічні характеристики (наявність компонентів атеросклеротичної бляшки, пошарової структури, старих тромбів, мікроканалів, запального інфільтрату на

периферії) і макроскопічні характеристики (наявність білих, червоних чи змішаних тромбів).

Частота реєстрації кожної з характеристик тромбів представлена в табл. 2.

Таблиця 2

Поширеність основних характеристик інтракоронарних тромбів при STEMI

Характеристики
Компоненти атеросклеротичної бляшки
Пошарова структура
Старі тромби
Мікроканали
Запальний інфільтрат на периферії
Білі тромби
Червоні тромби
Змішані тромби

Після втручання кровотік рівня TIMI 3 вдалося досягти у 79 (80,6%) пацієнтів. Із сукупності факторів, досліджених у ході виконання роботи за методом логістичної регресії, було виокремлено 5 чинників, що при поєднаній дії мають вплив на ймовірність досягнення кровотоку TIMI 3 після ПЧКВ. Дані фактори відображені у табл. 3.

Таблиця 3

Фактори, які при поєднанні дії мають вплив на ймовірність досягнення кровотоку TIMI 3 після ПЧКВ

№ з/п	Фактори	Умовне позначення	Коефіцієнти регресії (β_i)
1.	Старі тромби	V1	-2,76
2.	Пошарова структура	V2	-3,38
3.	Мікроканали	V3	-1,60
4.	Запальний інфільтрат на периферії	V4	1,16
5.	Білі тромби	V5	1,84
6.	Константа (β_0)		5,43

Формула для обрахунку Z для виявлення вірогідності впливу обраних чинників на досягнення кровотоку TIMI 3 буде мати вигляд:

$$Z = 5,43 - 1,76 \times V1 - 3,38 \times V2 - 1,60 \times V3 + 1,16 \times V4 + 1,84 \times V5, (3)$$

де Z – коефіцієнт регресії;

$V1$ – наявність старих тромбів;

$V2$ – наявність пошарової структури;

$V3$ – наявність мікроканалів;

$V4$ – наявність запального інфільтрату на периферії;

$V5$ – наявність білих тромбів.

Отриманий коефіцієнт регресії вносять в стандартну формулу:

$$P = \frac{1}{1+e^{-Z}} * 100\% \quad \frac{1}{1+e^{-Z}} * 100\% \quad , (4)$$

де P – ймовірність досягнення кровотоку TIMI 3, %;

e – основа натурального логарифма (дорівнює 2,718);

Z – коефіцієнт регресії,

і при значенні Р менше 75% прогноують несприятливий перебіг гострого інфаркту міокарда з відсутністю ймовірності досягнення кровотоку ТІМІ 3, а при 75% та більше – сприятливий перебіг з ймовірністю досягнення кровотоку ТІМІ 3. Таке порогове значення дозволяє отримати найкращі показники точності моделі: відсоток правильно спрогнозованих позитивних випадків (чутливість) становитиме 85,0%, негативних (специфічність) 80,5%, а AUC = 0,91.

Модель є достовірною ($p < 0,0001$) при значенні ксі-квадрат $\chi^2 = 49,98$. Псевдо R-квадрат Наджелькеркеса (pseudo R-square Nagelkerkes) складає 0,62, тобто наша модель на 62% відповідає гіпотетичній ідеальній моделі, яка могла б пояснити досягнення кровотоку ТІМІ 3.

Наводимо клінічне спостереження із застоуванням моделі.

Хворий Б., 55 років, діагноз –STEMI по передній стінці лівого шлуночка. Пацієнту було проведено ПЧКВ, що включало стентування інфарктзалежної передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії з мануальною тромбаспірацією. Отриманий матеріал було проаналізовано на макроскопічному та мікроскопічному рівнях. Гістологічне дослідження продемонструвало, що за віком тромби були старі, не мали пошарової структури і мікроканалів, а мали ознаки запалення в периферичних ділянках. Макроскопічно аспіраційний матеріал відповідав критеріям білого тромбу.

Підставивши отримані результати в формулу, отримали:

$$Z = 5,43 - 1,76 \times 1 - 3,38 \times 0 - 1,60 \times 0 + 1,16 \times 1 + 1,84 \times 1 = 5,67 \quad (5)$$

Наступним етапом є оцінка ймовірність досягнення кровотоку ТІМІ 3 після ПЧКВ. Її проводиться підставивши Z в формулу:

$$P(z) = 1 / (1 + e^{-5,67}) = 0,9966 \quad (6)$$

Ймовірність досягнення кровотоку ТІМІ 3, за даними нашого методу, після ПЧКВ становила 99,65 %, що є більшим пропонованого порогового значення (75 %). За результатом ПЧКВ у даного пацієнта було досягнуто кровотік ступеню ТІМІ 3.

Висновки

Отримані нами результати дозволяють з високою достовірністю стверджувати про наявність взаємозв'язку поміж будовою інтракоронарного тромбу та ймовірністю досягнення адекватного кровотоку по інфарктзалежній коронарній артерії. Подальші дослідження можуть дати відповідь на запитання чи будова тромбу є безпосередньою причиною низької якості реперфузії в пацієнтів з STEMI після ПЧКВ, чи основною причиною розвитку феномену “no-reflow” є супутні чинники, які впливають на формування тромбів з певними ознаками.

REFERENCES

1. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 Jan 18;145(3):e4-e17. doi: 10.1161/CIR.0000000000001039.
2. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 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). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393
3. Buono A, Gorla T. No-reflow phenomenon in acute myocardial infarction: Relieve pressure from the procedure and focus attention to the patient *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019 Sep; 24: 100417. doi: 10.1016/j.ijcha.2019.100417
4. Partow-Navid R, Prasitlumkum N, Mukherjee A, Varadarajan P, Pai RG. Management of ST elevation myocardial infarction (STEMI) in different settings. *Int J Angiol*. 2021 Mar;30(1):67-75. doi: 10.1055/s-0041-1723944.
5. Ciofani JL, Allahwala UK, Scarsini R, Ekmejian A, Banning AP, Bhindi R. et al. No-reflow phenomenon in ST-segment elevation myocardial infarction: Cardiology Research and Practice still the Achilles' heel of the interventionalist. *Future Cardiol*. 2021 Mar;17(2):383-397. doi: 10.2217/fca-2020-0077.
6. Rezkalla SH, Stankowski RV, Hanna J, Kloner RA. Management of no-reflow phenomenon in the catheterization laboratory. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017 Feb 13;10(3):215-223. doi: 10.1016/j.jcin.2016.11.059.
7. Kaur G, Baghdasaryan P, Natarajan B, Sethi P, Mukherjee A, Varadarajan P et al. Pathophysiology, diagnosis, and management of coronary no-reflow phenomenon. *Int J Angiol*. 2021 Mar;30(1):15-21. doi: 10.1055/s-0041-1725979
8. Montone RA, Camilli M, Del Buono MG, Meucci MC, Gurgoglione F, Russo M et al. No-reflow: update on diagnosis, pathophysiology and therapeutic strategies. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2020 Jun;21(6 Suppl 1):4S-14S. doi: 10.1714/3373.33487.



THE RELATIONSHIP
BETWEEN THE
MORPHOLOGICAL
CHARACTERISTICS
OF INTRACORONARY
THROMBI AND THE
PROBABILITY OF
ACHIEVING ADEQUATE
BLOOD FLOW IN THE
INFARCTRELATED
CORONARY ARTERY

*D. I. Besh, M. Yu. Sokolov,
I. V. Polyvenok*

Summary. Purpose. To study the relationship between the morphological characteristics of intracoronary thrombi and the probability of achieving adequate blood flow in the infarctrelated coronary artery in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (STEMI) after primary percutaneous coronary intervention (PCI).

Materials and methods. The analysis included 98 patients with STEMI who, in the first 12 hours from the onset of symptoms, underwent PCI and received thrombotic masses during manual thromboaspiration. The latter was analyzed macro- and microscopically. Using the method of logistic regression with progressive selection, characteristics of thrombi affecting the probability of achieving adequate blood flow were identified.

Results. From the set of factors investigated in the course of performing the work using the logistic regression method, 5 factors were separated that, when combined, have an impact on the probability of reaching TIMI 3 blood flow after PCI: old thrombi, layered structure, microchannels, inflammatory infiltrate on the periphery, and white thrombi

Conclusions. The structure of the intracoronary thrombus has a significant connection with the probability of achieving adequate blood flow through the infarctrelated coronary artery.

Key words: *ST-segment elevation acute myocardial infarction, primary percutaneous coronary intervention, intracoronary thrombi*