



“ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ І БІОХІМІЯ»
 “EXPERIMENTAL AND CLINICAL PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY”
 Науково-практичний журнал/Scientific-practical journal

Клінічна медицина / Clinical medicine
 ЕСРВ 2022, 3/4(95):5–11.

УДК 616.127-005.8-036.11-089.843-037

Прогноз пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST після проведення первинного черезшкірного коронарного втручання

М.Ю. СОКОЛОВ¹, Д.І. БЕШ^{2,3}

¹ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

³КНП «І Територіальне медичне об'єднання м. Львова», Львів, Україна

E-mail: beshd@hotmail.com

Резюме. Інфаркт міокарда щороку забирає життя мільйонів людей на нашій планеті. Дедалі частіше ішемічне ураження серця діагностується в молодих працездатних людей, що є значною медико-соціальною проблемою. Основним методом лікування інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI) є черезшкірні коронарні втручання.

Метою дослідження було оптимізувати можливості прогнозу STEMI після первинних черезшкірних коронарних втручань.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 98 пацієнтів із STEMI, яким у межах реваскуляризації було проведено мануальну тромбаспірацію та отримано достатній для гістологічного аналізу об'єм матеріалу. Тромби було досліджено макро- та мікроскопово. Прогноз оцінювали за ймовірністю виникнення великих коронарних подій (смерть, інфаркт міокарда, реваскуляризація, поновлення ангінозних болів). Для виокремлення чинників, які при поєднаній дії мають достовірний вплив на дану ознаку, ми застосували покроковий метод логістичної регресії з прогресивною селекцією (Forward). Для оцінки рівня правдоподібності отриманої моделі ми проводили аналіз псевдо R-квадрата Наджелькеркеса (pseudo R-square Nagelkerkes) – аналог R-квадрата для лінійної регресії.

Результати. За два роки спостереження великі коронарні події виникли в 34 (34,69%) пацієнтів. Після проведення аналізу отриманих даних, було виокремлено чотири характеристики тромбів, що при поєднанні мають вплив на розвиток досліджуваної кінцевої точки. Це були: старі тромби, наявність мікроканалів, запальної інфільтрації та макроскопово змішані. Отримана формула мала такий вигляд:

$$Z = 0,5 \cdot V2 - 0,04 \cdot V1 - 0,1 \cdot V3 + 1,77 \cdot V4 - 1,51,$$

де V1 – старі тромби; V2 – наявність мікроканалів; V3 – запальна інфільтрація; V4 – макроскопово змішані тромби.

Висновки. Аналіз морфологічних особливостей інтракоронарних тромбів дає змогу оцінити віддалений прогноз пацієнтів з STEMI.

Ключові слова: STEMI, реваскуляризація, черезшкірні коронарні втручання, прогноз.

Prognosis in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary interventions

M.J. SOKOLOV¹, D.I. BESH^{2,3}

¹SI NSC The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University.

³MNE First Lviv Territorial Medical Union

E-mail: beshd@hotmail.com

Abstract. Myocardial infarction claims million lives on the planet each year. Ischemic heart injury is diagnosed with increasing incidence among younger people of working age, posing significant medical and social problem. Percutaneous coronary interventions (PCI) are the primary treatment for ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

The aim of the study was to optimize the prognosis of acute STEMI after primary PCI.

Materials and methods. The study included 98 patients with STEMI who were undergoing primary PCI. As a part of revascularization procedure, a manual thromboaspiration was performed for each patient. Thrombotic material was obtained at a volume sufficient for histological analysis with further macro- and microscopic examination. Prognosis was assessed by the probability of occurrence of major coronary events, such as death, myocardial infarction, repeated revascularization or reappearance of angina. In order to single out the factors that, when combined, have a reliable influence on the prognosis, a step-by-step method of logistic regression with forward selection was used. To assess the level of plausibility of the obtained model, a pseudo R-square Nagelkerkes analysis, an analogue of R-square for linear regression, was performed.

The results. During two years of follow-up, major coronary events occurred in 34 patients (34.69%). After analysis of the obtained data, four characteristics of thrombi were separated, which, when combined, had an impact on the development of the end-point. These were old thrombi, the presence of microchannels, inflammatory infiltration, and macroscopically mixed thrombi. The resulting formula was as follows:

$Z = 0.5 \cdot V2 - 0.04 \cdot V1 - 0.1 \cdot V3 + 1.77 \cdot V4 - 1.51$, where V1 = old thrombus, V2 = presence of microchannels, V3 = inflammatory infiltration, V4 = macroscopically mixed thrombus.

Conclusions. Analysis of the morphological characteristics of intracoronary thrombi allowed assessing the long-term prognosis in patients with STEMI.

Key words: STEMI, revascularization, percutaneous coronary intervention, prognosis.

Вступ. Значною медико-соціальною проблемою сьогодення є інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI). Протягом останніх років видано узгоджені рекомендації американських асоціацій ACC/AHA/SCAI та Європейської асоціації кардіологів (ESC) стосовно уніфікованих підходів до лікування цієї патології. Згідно з діючими рекомендаціями, найефективнішим методом ревазуляризації у таких пацієнтів є черезшкірні коронарні втручання (ЧКВ) [1,2]. Широке впровадження цього методу лікування сприяло суттєвому зниженню смертності, а також частоти ранніх та пізніх ускладнень при STEMI [3,4]. Водночас актуальний стан справ диктує по-

требу поглибленого вивчення віддалених наслідків проведення первинних ЧКВ. Виходячи із вказаного вище суттєву клінічну вагу сьогодні має розширення можливостей прогнозування перебігу STEMI.

Мета дослідження – оптимізувати можливості прогнозування розвитку великих коронарних подій у пацієнтів із STEMI після первинних ЧКВ.

Матеріали та методи дослідження. У дослідження ввійшло 100 (жінок 22%, чоловіків 78%) пацієнтів віком $57,81 \pm 10,26$ років з STEMI, яким у перші 12 (в середньому $7,00[4,75;10,00]$) годин від початку симптомів було проведено первинне ЧКВ із застосуванням мануальної тромбаспірації. Застосування останньої проводилося на підставі рішення лікаря, який виконував процедуру. У кожного пацієнта на початковій коронарографії був видимий масивний тромбоз або оклюзія інфаркт-залежної коронарної артерії. Усіх пацієнтів, які відповідали вищевказаним умовам, включали в дослідження. Реваскуляризація неінфаркт-залежних коронарних артерій, за наявності показів, проводилась у 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 у дослідженні. Отримані інтракоронарні тромби аналізували макроскопічно і розподіляли на три групи: білі, червоні та змішані. Надалі їх фіксували в нейтральному розчині формаліну, потім заливали смолою й зафарбовували за стандартною методикою гематоксилін-еозином, а також за методикою оранжевий-червоний-блакитний (методика Зербіно-Лукасевич) [5]. Остання дає змогу за забарвленням оцінити вік фібрину. Якщо фібрин набуває червоного або рожевого кольору, то від його формування пройшло менш ніж 24 год. Фібрин синього або фіолетового кольору свідчить про його виникнення більш ніж за добу до фіксації. Старим вважається тромб, якщо частка такого фібрину становить понад 30%.

Тромби, відповідно до певних характеристик, були поділені на такі групи:

- за віком тромбу: старий чи свіжий (відповідно до забарвлення за Зербіно-Лукасевич);
- 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 еозинофільними лейкоцитами та без них);
- за наявністю компонентів атеростклеротичної бляшки (з компонентами атеростклеротичної бляшки та без них).

Прогноз STEMI визначали, як ризик розвитку однієї з великих коронарних подій протягом 2 років після включення в дослідження. До них увійшли: смерть, інфаркт міокарда, повторна реваскуляризація або відновлення ангінозних болів. Для виокремлення чинників, які за поєднаної дії мають достовірний вплив на дану ознаку, ми застосували покроковий метод логістичної регресії з прогресивною селекцією (Forward). Отримані коефіцієнти моделі аналізувалися за допомогою критерію ксі-квадрат (Chi-square) та похідного значення p із встановленим рівнем достовірності $p < 0,05$. Для оцінки рівня правдоподібності отриманої моделі ми проводили аналіз псевдо R-квадрата Наджелькеркеса (pseudo R-square Nagelkerkes) – аналог R-квадрата для лінійної регресії.

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

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

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

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

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

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, із сукупності різних варіантів обиралося те значення, при якому отримують кращий баланс між чутливістю та специфічністю, а також максимальне значення AUC (площі під ROC кривою).

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз основних характеристик пацієнтів, факторів ризику ішемічної хвороби серця, клінічних показників та стану коронарного кровообігу перед проведенням первинного ЧКВ поданий у табл. 1.

Таблиця 1

Основні характеристики пацієнтів перед проведенням ЧКВ

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
ТІМІ 0* перед ЧКВ	82	83,67
МВГ 0** перед ЧКВ	88	89,80
Інфарктзалежна ліва коронарна артерія	41	41,84

*ТІМІ 0 – (Шкала Thrombolysis In Myocardial Infarction, при показнику 0 відсутній кровотік по коронарній артерії);

** МВГ 0 – (Шкала Myocardial blush grade, при показнику 0 відсутнє зафарбовування міокарда контрастом).

Згідно з даними літератури та власних спостережень, ми відібрали 8 морфологічних характеристик інтракоронарного тромбу, які могли б впливати на ймовірність розвитку однієї з великих коронарних подій упродовж двох років після госпіталізації: мікроскопічні характеристики (наявність компонентів атеросклеротичної бляшки, поширеної структури, старих тромбів, мікроканалів, запального інфільтрату на периферії) і макроскопічні характеристики (наявність білих, червоних чи змішаних тромбів). Частота кожного з елементів наведена в табл. 2.

Таблиця 2

**Поширеність основних характеристик
інтракоронарних тромбів при STEMI**

Характеристики	Кількість пацієнтів	
	абсолютна	%
Компоненти атеросклеротичної бляшки	8	8,16
Пошарова структура	59	60,20
Старі тромби	47	47,96
Мікроканали	38	38,78
Запальний інфільтрат на периферії	53	54,08
Білі тромби	7	7,14
Червоні тромби	48	48,98
Змішані тромби	43	43,88

За два роки спостереження великі коронарні події виникли у 34 (34,69%) пацієнтів. З них 9 померло, у 3 виник повторний інфаркт міокарда. Усім пацієнтам з інфарктом міокарда провели черезшкірну ревазуляризацію. У 5 пацієнтів було проведено планове відновлення коронарного кровообігу (у 2 – методом аорто-коронарного шунтування, у 3 – ЧКВ) за час спостереження. У 12 учасників дослідження відновилися ангінозні болі, проте за час спостереження з різних причин ревазуляризація проведена не була.

Із сукупності факторів, досліджених у ході виконання роботи за методом логістичної регресії, було відокремлено чотири фактори, що при поєднаній дії мають вплив на розвиток однієї з великих коронарних подій протягом двох років після госпіталізації. Дані фактори відображені в табл. 3.

Таблиця 3

**Характеристики інтракоронарного тромбу, які при поєднанні дії
мають вплив на розвиток однієї з великих коронарних подій
протягом двох років після госпіталізації**

№ з/п	Фактори	Умовне позначення	Коефіцієнти регресії (β_i)
1	Старі тромби	V1	-0,04
2	Мікроканали	V2	0,50
3	Запальна інфільтрація	V3	-0,10
4	Змішані тромби	V4	1,77
6	Константа (β_0)		-1,51

Модель є достовірною $p=0,0002$ при значенні χ^2 -квдрат $\chi^2 = 22,32$. Псевдо R-квдрат Наджелькеркеса (pseudo R-square Nagelkerkes) становить 0,29.

Оптимальним порогом для прийняття рішення є значення ризику 53%. Тобто при значенні ризику розвитку однієї з великих коронарних подій протягом двох років після госпіталізації менш ніж 53% слід трактувати як відсутність ризику, а при 53% та більше – як наявність ризику. Таке порогове значення дозволяє отримати найкращі показники точності моделі: відсоток правильно спрогнозованих позитивних випадків (чутливість) становитиме 71,43%, негативних (специфічність) 70,59%, а AUC = 0,74.

Формула для обрахування Z для виявлення вірогідності впливу обраних чинників на розвиток однієї з великих коронарних подій протягом двох років після госпіталізації буде мати вигляд:

$$Z = 0,5 \cdot V2 - 0,04 \cdot V1 - 0,1 \cdot V3 + 1,77 \cdot V4 - 1,51.$$

де V1 – старі тромби; V2 – наявність мікроканалів; V3 – запальна інфільтрація; V4 – макроскопично змішані тромби.

Встановлений коефіцієнт регресії вноситься в стандартну формулу:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \cdot 100 \%,$$

При отриманому значенні P менш ніж 53% прогнозують сприятливий перебіг гострого інфаркту міокарда з відсутністю ймовірності розвитку однієї з великих коронарних подій протягом двох років після госпіталізації, а при 53% та більше – несприятливий перебіг з ймовірністю розвитку однієї з великих коронарних подій протягом двох років після госпіталізації.

Запропонований спосіб дозволяє поліпшити стратифікацію ризику в пацієнтів зі STEMI, вибрати групу осіб, які після виписки зі стаціонару потребуватимуть ретельнішого спостереження та інтенсивнішого медикаментозного лікування. Це сприятиме зменшенню інвалідизації та смертності, особливо в групі пацієнтів високого ризику.

Клінічний приклад 1. Хворий Ш., 46 років, діагноз – гострий STEMI. Пацієнту було проведено первинне ЧКВ – стентування інфаркт-залежної коронарної артерії з аспірацією тромботичного матеріалу. Отримані тромби було проаналізовано на макроскопічному та мікроскопічному рівнях. Пацієнт мав такі показники: старі тромби – 1, мікроканали – 1, запальна інфільтрація – 0, змішані тромби – 1. Підставивши дані в рівняння, отримали:

$$Z = 0,5 \cdot V_2 - 0,04 \cdot V_1 - 0,1 \cdot V_3 + 1,77 \cdot V_4 - 1,51 = 0,72.$$

Обрахували ймовірність розвитку однієї з великих коронарних подій протягом двох років після госпіталізації:

$$P(z) = 1/1 + e^{0,72} = 0,6726.$$

Ймовірність розвитку однієї з великих коронарних подій протягом двох років після госпіталізації становила 67,26%, що є більшим запропонованого порогового значення (53%). Подальше спостереження показало, що дійсно у даного пацієнта розвинулась одна з великих коронарних подій протягом двох років після госпіталізації. Він помер через 3 місяці після госпіталізації.

Клінічний приклад 2. Хворий Ф., 64 років, діагноз – гострий STEMI. Пацієнту було проведено первинне ЧКВ – стентування інфаркт-залежної коронарної артерії з аспірацією тромботичного матеріалу. Отримані тромби було проаналізовано на макроскопічному та мікроскопічному рівнях. Пацієнт мав такі показники: старі тромби – 0, мікроканали – 0, запальна інфільтрація – 1, змішані тромби – 0. Підставивши дані в рівняння, отримали:

$$Z = 0,5 \cdot V_2 - 0,04 \cdot V_1 - 0,1 \cdot V_3 + 1,77 \cdot V_4 - 1,51 = -1,55$$

Обрахували ймовірність розвитку однієї з великих коронарних подій протягом двох років після госпіталізації:

$$P(z) = 1/1 + e^{-1,55} = 0,1751.$$

Ймовірність розвитку однієї з великих коронарних подій протягом двох років після госпіталізації становила 17,51%, що є нижчим від запропонованого порогового значення (53%). Подальше спостереження показало, що дійсно у даного пацієнта не виникло жодної з великих коронарних подій протягом двох років після госпіталізації.

Висновки. Запропонований спосіб прогнозування дає змогу з високим ступенем точності прогнозувати перебіг STEMI у пацієнтів, яким провели первинні ЧКВ, що в свою чергу уможливує своєчасне визначення групи пацієнтів високого ризику, які потребують ретельнішого спостереження.

ПОСИЛАННЯ

1. Lawton JS., Tamis-Holland JE., Bangalore S., Bates ER., Beckie TM., Bischoff J.M. 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. Cardiac Surgery and Interventional Cardiology. 2022;1–2 (36):79-101 doi: 10.1161/CIR.000000000001039.
2. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., 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;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.

3. Поливенко ИВ., Гриценко ОВ., Сушков АС., Березин АА., Березин АЕ. Факторы неблагоприятного клинического исхода инфаркта миокарда, осложненного кардиогенным шоком: результаты одноцентрового ретроспективного исследования. *Український кардіологічний журнал.* 2020;27(3):10–7 DOI:10.31928/1608-635X-2020.3.2535.

4. Henry T.D., Tomey M.I., Tamis-Holland J.E., Thiele H., Rao S.V., Menon V. et al. Инвазивне ведення пацієнтів з інфарктом міокарда, ускладненим кардіогенним шоком: наукова заява Американської асоціації серця. *Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія.* 2021;2:39–51. (Henry T.D., Tomey M.I., Tamis-Holland J.E., Thiele H., Rao S.V., Menon V. et al. *Invasive management of Acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. Cardiac surgery and interventional cardiology.* 2021;2:39–51).

5. Зербино Д., Лукасевич О. Методика для определения возраста фибрина при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. *Архив патологии.* 1984;8:72–5.

Стаття надійшла до редколегії 28.11.2022