

Д.Д. Зербіно¹,
Д.І. Беш²,
М.Ю. Соколов⁴,
О.М. Беш³

ОЦІНКА ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ МОРФОЛОГІЧНИМИ ОСОБЛИВОСТЯМИ ІНТРАКОРОНАРНИХ ТРОМБІВ ТА СТРУКТУРНО- ФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАНОМ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА В ПАЦІЄНТІВ З ІНФАРКТОМ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Музей хвороб людини¹

(дир. – д. мед. н., проф., акад. НАМН України Д.Д. Зербіно)

кафедра сімейної медицини ФПДО²

(зав. – д. мед. н., проф. Ю.Г. Кияк)

кафедра внутрішньої медицини № 2³

(зав. – д. мед. н., проф. О.М. Радченко)

вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна

Національний науковий центр «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеско»⁴

(дир. – д. мед. н., проф., акад. НАМН України В.М. Коваленко)

вул. Народного Ополчення, 5, 03151, Київ, Україна

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Museum of Human Diseases¹

Department of Family medicine²

Department of Internal medicine N 2³

Pecharska str., 69, Lviv, 79010, Ukraine

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine⁴

Narodnoho Opolchennia str, 5, Kyiv, 03151, Ukraine

e-mail: beshd@hotmail.com

Цитування: Медичні перспективи. 2020. Т. 25, № 3. С. 62-70

Cited: Medicni perspektivi. 2020;25(3):61-70

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, морфологічні характеристики тромбів, мануальна тромбоаспірація, прогноз, чрескирне коронарне втручання

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, морфологические характеристики тромбов, мануальная тромбоаспирация, прогноз, чрескожное коронарное вмешательство

Key words: acute ST-elevation myocardial infarction, morphological features of thrombi, manual thromboaspiration, prognosis, percutaneous coronary intervention

Реферат. Оценка связей между морфологическими особенностями интракоронарных тромбов и структурно-функциональным состоянием левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST. Зербино Д.Д., Беш Д.И., Соколов М.Ю., Беш О.М. Чаще всего развитие острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST (STEMI) обусловлено разрывом атеросклеротической бляшки с последующим формированием тромба. Изучение его строения играет существенную роль в прогнозировании дальнейшего течения заболевания. В исследование вошло 100 пациентов с STEMI, которым в первые 12 часов от начала развития симптомов провели первичное чрескожное коронарное вмешательство с применением мануальной тромбоаспирации. Достаточный для гистологического исследования аспирационный материал был получен у 97 пациентов. Полученные интракоронарные тромбы анализировали макроскопически и микроскопически и в дальнейшем изучали корреляционные связи морфологической структуры тромбов со структурно-функциональными особенностями миокарда после реваскуляризации. Патологический зубец QS обнаружен у 45 (46,39±5,06%) пациентов. Единственной морфологической особенностью интракоронарного тромба, у которой была найдена взаимосвязь с данным показателем, было наличие периферической инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами ($r = -0,36$; $p < 0,001$). Фракция выброса левого желудочка при проведении эхокардиографии составила $48,34 \pm 9,39\%$. Она состояла в достоверно положительной корреляции с наличием инфильтрации нейтрофилов периферических участков тромба ($r = 0,37$; $p < 0,001$) и отрицательной – с формированием микроканалов в тромбах ($r = -0,26789$; $p < 0,01$). Суммарная сократимость миокарда левого желудочка на момент выписки из стационара составила $1,38 [1,25; 1,63]$. Статистически достоверно

отрицательная корреляционная связь была обнаружена с инфильтрацией нейтрофилами ($r = -0,37$; $p < 0,001$), а значимо положительная - с наличием микроканалов в полученных образцах тромбов ($r = 0,26$; $p = 0,01$). Признаки формирования аневризмы левого желудочка перед выпиской из стационара обнаружили у 15 (15,46±3,67%) пациентов. Была выявлена достоверно отрицательная корреляция между данным показателем и наличием периферической инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами ($r = -0,32$; $p < 0,01$). Наличие периферической инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами интракоронарных тромбов связано с лучшими показателями систолической функции левого желудочка, меньшей вероятностью формирования аневризмы и зубца QS на ЭКГ. Формирование микроканалов в тромбах связано с худшим восстановлением систолической функции сердца.

Abstract. Correlations between morphological features of intracoronary thrombi and left ventricular structure and function in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Zerbino D.D., Besh D.I., Sokolov M.Yu., Besh O.M. The majority of cases of acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) are caused by the rupture of an atherosclerotic plaque and subsequent thrombus formation. The study of clot structure may be important for the prediction of further course of the disease. The study included 100 patients with STEMI who underwent primary percutaneous coronary intervention (PCI) with manual thromboaspiration within the first 12 hours after the onset of symptoms. Sufficient aspiration material for histological examination was obtained in 97 patients. These intracoronary thrombi were investigated macroscopically and microscopically. Subsequently, correlations between morphological structure of thrombi and structural and functional features of the myocardium after revascularization were analyzed. Pathological QS pattern was detected in 45 (46.39±5.06%) patients. Peripheral infiltration of intracoronary thrombus with neutrophils was the only morphological feature associated with the presence of QS ($r = -0.36$; $p < 0.001$). The mean left ventricular ejection fraction (LVEF) measured during echocardiography was 48.34±9.39%. Positive and significant correlation was found between LVEF and peripheral infiltration of intracoronary thrombus with neutrophils ($r = 0.37$; $p < 0.001$), while negative correlation was found between LVEF and presence of microchannels within the clot ($r = -0.27$; $p < 0.01$). The mean total segmental left ventricular contractility index at the time of hospital discharge was 1.38 [1.25; 1.63]. This index negatively correlated with neutrophil infiltration ($r = -0.37$; $p < 0.001$), and positively – with the presence of microchannels in the obtained clot samples ($r = 0.26$; $p = 0.01$). Signs of left ventricular aneurysm formation before discharge from the hospital were found in 15 (15.46±3.67%) patients. A significant negative correlation was found between this parameter and the presence of peripheral neutrophil infiltration of intracoronary thrombi ($r = -0.32$; $p < 0.01$). The presence of peripheral infiltration of intracoronary thrombi with neutrophil leukocytes was associated with better left ventricular systolic function and less likely hood of development of left ventricular aneurysm or electrocardiographic QS pattern. The formation of microchannels within the clot was associated with poorer recovery of systolic cardiac function.

Гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI) є важливою медико-соціальною проблемою. Згідно з даними Європейської асоціації кардіології, на нашому континенті його поширеність у різних країнах становить від 43 до 144 на 100 000 населення [13]. Відповідно до даних статистики, в Україні у 2016 році частота STEMI становила 113,6 пацієнти на 100 000 населення, і тенденції до її зниження протягом останніх років не відзначається [1].

Первинні черезшкірні коронарні втручання на сьогоднішній день є невід'ємним і ключовим елементом у лікуванні пацієнтів зі STEMI. Їх застосування привело до суттєвого зменшення смертності та інвалідизації при згаданій вище патології [13]. Така ситуація підтверджується і даними Українського реєстру черезшкірних коронарних втручань. Відповідно до його результатів, в областях з найкращим охопленням пацієнтів реперфузійною допомогою при STEMI смертність знизилась з 14,2% у 2015 до 11,6% у 2017. Отже, у 2017 році було врятовано на 420 життів більше, ніж у 2015, що дозволило досягти загального зниження смертності від цієї патології в нашій

країні з 13,2% у 2016 до 12,5% у 2017 р. Проте ситуація все ще залишається доволі серйозною [3].

Найчастіше розвиток STEMI зумовлений розвитком атеросклеротичної бляшки в коронарній артерії з подальшим формуванням тромбу на її поверхні [7]. Вважається, що морфологічна структура тромбу може значною мірою пояснити патогенез захворювання. Єдиним методом, який дозволяє прижиттєво отримати тромб з коронарної артерії, є проведення мануальної тромбоаспірації в межах первинного черезшкірного коронарного втручання [9]. Але дані щодо потреби рутинного залучення до цього втручання мануальної тромбоаспірації є суперечливі [13].

На сьогоднішній день існує ряд досліджень, в яких вивчали ймовірний вплив різних характеристик інтракоронарних тромбів на прогноз пацієнтів зі STEMI. Найчастіше визначали прогностичну значущість їхнього віку (часу від початку формування до тромбоаспірації). Результати такого типу досліджень є доволі неоднозначні і не дають чіткої відповіді на запитання щодо ролі цього показника. Ще одним слабким місцем цих досліджень є те, що вони визначають вік тромбу за

непрямими ознаками, вплив на які може мати ряд факторів, окрім тривалості захворювання [9, 10].

Протягом останніх років велика увага приділяється впливу нейтрофільних лейкоцитів як пускових факторів тромботичного процесу. Доведено, що вони здатні продукувати нейтрофільні пастки, які, як вважають дослідники, можуть стимулювати формування тромбу в місці розриву атеросклеротичної бляшки шляхом надання каркасу для депонування волокон фібрину [6].

Наявні поодинокі дані щодо впливу інших характеристик інтракоронарних тромбів, отриманих при мануальній тромбаспірації, на різні показники прогнозу захворювання [12]. Проте на сьогоднішній день бракує даних для чіткого розуміння, які з морфологічних особливостей тромбів можна використати для оцінки подальшого перебігу STEMI. Зокрема дуже мало даних щодо їх впливу на структурно-функціональний стан лівого шлуночка.

Метою нашого дослідження було вивчити взаємозв'язок між морфологічними особливостями інтракоронарних тромбів та структурно-функціональним станом лівого шлуночка через 2-3 тижні після стентування інфаркт-залежної коронарної артерії, виконаного в межах «терапевтичного вікна» STEMI.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження здійснювали на базі трьох лікувальних установ: Національний науковий центр «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеско», 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". У дослідження увійшло 100 пацієнтів (22% жінок і 78% чоловіків) віком $57,81 \pm 10,26$ року зі STEMI, яким у перші 12 (у середньому $7,00 [4,75; 10,00]$) годин від початку симптомів було проведено первинне черезшкірне коронарне втручання із застосуванням мануальної тромбаспірації. Рішення щодо залучення останньої в лікувальний процес приймалося лікарем, який виконував процедуру. У кожного пацієнта на початковій коронарографії був видимий масивний тромбоз або оклюзія інфаркт-залежної коронарної артерії. Достатній для гістологічного дослідження аспіраційний матеріал було отримано в 97 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. У подальшому їх фіксували в нейтральному розчині формаліну,

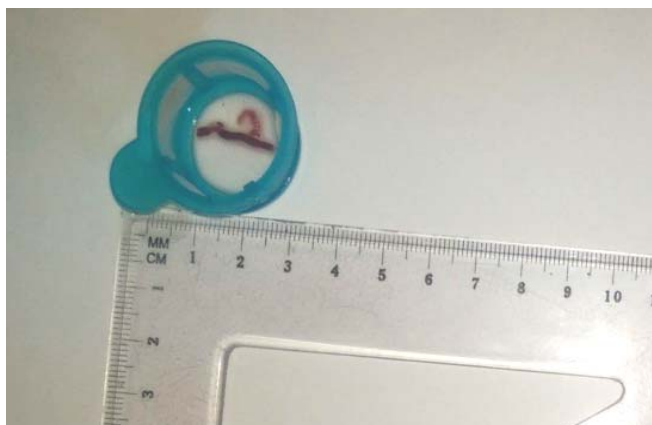
згодом заливали смолою і зафарбовували за стандартною методикою гематоксилін-еозином, а також за методикою оранжевий-червоний-блакитний (методика Зербіно-Лукаевич). Остання дозволяє за забарвленням оцінити вік фібрину. Якщо він набуває червоного або рожевого кольору, тоді від початку формування пройшло менше ніж 24 години. Фібрин синього або фіолетового кольору виникає більше ніж за добу до його фіксації. Старим вважали тромб, коли частка такого фібрину становила понад 30%.

Для проведення аналізу взаємозв'язку між морфологічними характеристиками отриманих інтракоронарних тромбів та прогнозом пацієнтів, отримані тромби відповідно до певних характеристик розподіляли на такі групи:

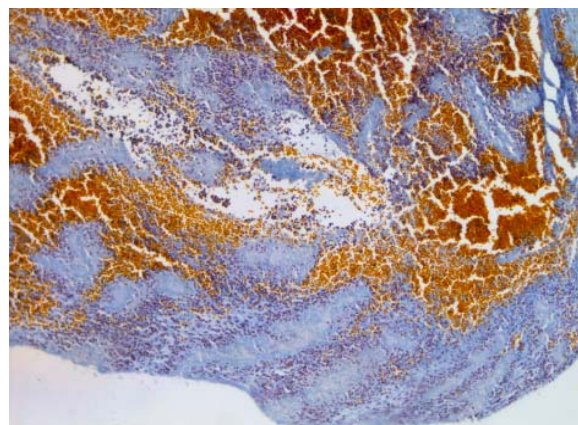
- за віком тромбу: старий чи свіжий (згідно з кольором фібрину);
- за структурою тромбу (наявність пошарової структури чи її відсутність);
- за наявністю мікроканалів;
- за наявністю периферичної інфільтрації нейтрофільними лейкоцитами (з чи без нейтрофільної інфільтрації на периферії тромбу) (рис.).

Усім пацієнтам у періоді з 14 по 21 день після госпіталізації в стаціонар проводили ехокардіографічне та ЕКГ обстеження. При цьому вивчали такі показники: розвиток патологічного зубця QS у відведеннях, де був підйом сегмента ST, фракцію викиду, індекс скоротливості, дилатацію та формування аневризми лівого шлуночка («застиглий» підйом сегмента ST на ЕКГ, дискінез і стоншення стінки в ділянці локалізації STEMI). Сумарну скоротливість міокарда лівого шлуночка оцінювали за 16 сегментами з використанням такої шкали: нормальна скоротливість – 1 бал, гіпокінезія – 2 бали, акінезія – 3 бали, дискінезія – 4 бали. Індекс скоротливості міокарда (wall motion score) вираховували за формулою: сумарна скоротливість міокарда лівого шлуночка/16 [4].

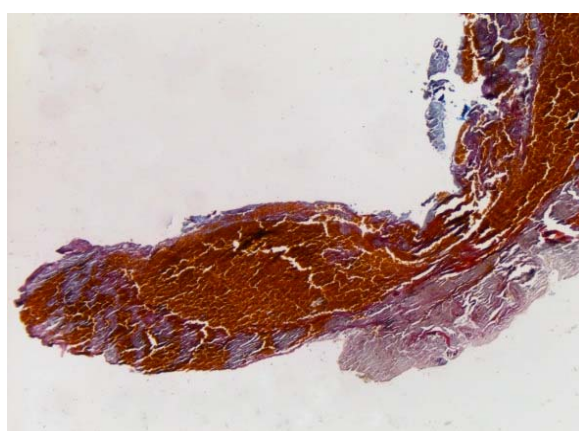
Для формування бази даних та обрахунку отриманих результатів використовували електронні таблиці LibreOffice Calc v.5.2.2.2. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою програми R. Розрахунки проводились у програмі RStudio (RStudio, Inc.) ліцензія (Affero General Public License v3). Отримані результати були представлені у вигляді середніх величин та їх стандартних відхилень ($M \pm SD$) у випадку гаусівського розподілу та медіани, 25-го та 75-го перцентилів ($Me [25\%; 75\%]$) у випадку негаусівського розподілу. Кореляційний аналіз проводився методом Спірмена [2].



А



Б



В

Вигляд тромбів макроскопично і мікроскопічно.

- А) Макроскопичне зображення тромбу, отриманого при тромбозі коронарної артерії;
 Б) Зафарбовування тромбу за методикою Зербіно-Лукашевич. Тромб старий, з пошаровою структурою та периферичною інфільтрацією нейтрофільними лейкоцитами;
 В) Зафарбовування тромбу за методикою Зербіно-Лукашевич. Тромб свіжий, без пошарової структури та периферичної інфільтрації нейтрофільними лейкоцитами

Аналіз вихідних характеристик представлено в таблиці 1. Серед 97 пацієнтів, у яких вдалось отримати достатній для аналізу тромботичний матеріал, 82,47% були чоловіки. Аналіз факторів ризику дозволив отримати показники частоти супутньої патології в пацієнтів, які взяли участь в обстеженні. Цукровий діабет установлено в 21,65% хворих, артеріальну гіпертензію в 57,73%, ожиріння в 41,24%, хронічні захворювання нирок в 20,62%. Дисліпідемія зафіксована у 32,99% пацієнтів, 56,70% хворих курили. Детальне вивчення професійного анамнезу пацієнтів дозволило виявити в 51,55% з них контакт з ксенобіотиками на робочому місці. Кардіогенний шок при госпіталізації діагностували в 11,34% пацієнтів. Коронарографія показала, що в 42,27% пацієнтів інфаркт-залежною була передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії. Атеросклеротичне ураження

більше ніж однієї коронарної артерії виявили в 40,21% хворих. Оцінка кровотоку та стану мікроциркуляторного русла продемонструвала, що повна відсутність кровотоку (TIMI 0) спостерігалась у 82,47%, а відсутність ознак перфузії мікроциркуляторного русла (MBG 0) зареєстрована у 88,66% хворих.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Характеристика морфологічної структури інтракоронарних тромбів представлена в таблиці 2. Критеріям старого тромбу відповідали зразки, отримані в 48,45% пацієнтів, інші були свіжими. Пошарова структура інтракоронарного тромбу встановлена в 60,82% пацієнтів. Мікροканали було виявлено трохи більше ніж у третині отриманих тромбів (39,18%). Периферичну інфільтрацію нейтрофільними лейкоцитами, так званий «лейкоцитарний вал», вдалось побачити в

понад половині отриманих зразків (54,64%). Отримані при аспірації тромби різнились також і за макроскопічними характеристиками. Най-

частіше зустрічались червоні тромби – 49,48%, дещо рідше змішані – 43,30%, а білі тромби виявлені лише в 7,22% пацієнтів.

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
ТІМІ 0 перед ПЧКВ	80	82,47
МВГ 0 перед ПЧКВ	86	88,66
Інфаркт-залежна передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії	41	42,27

Аналіз результатів електрокардіографічних досліджень показав розвиток патологічного зубця QS у 45 (46,39±5,06%) пацієнтів. При проведенні кореляційного аналізу лише наявність периферичної інфільтрації нейтрофільними лейкоцитами мала достовірний негативний зв'язок з цим показником ($r=-0,36$; $p<0,001$). Такого ж напрямку, проте недостовірний, зв'язок з розвитком патологічного зубця QS був у старих тромбів ($r=-0,03$; $p=0,75$), макроскопічно білих ($r=-0,02$; $p=0,85$) та змішаних ($r=-0,06$; $p=0,55$).

Намітилась тенденція до позитивної кореляції з вищезазначеним показником і тромбами, що мали у своїй товщі мікроканали, проте вона не перетнула межі статистичної значущості ($r=0,19$; $p=0,07$). Також позитивну кореляцію виявили між розвитком патологічного зубця QS та наявністю пошарової структури інтракоронарного тромбу ($r=0,11$; $p=0,28$), його червоним забарвленням ($r=0,07$; $p=0,49$), але в обох випадках значення були недостовірними (табл. 3).

Таблиця 2

Морфологічні особливості будови інтракоронарних тромбів

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



Фракція викиду лівого шлуночка при проведенні ехокардіографії перед випискою зі стаціонару становила $48.34 \pm 9.39\%$. Вивчення кореляційних зв'язків цього показника з різними характеристиками інтракоронарних тромбів, отриманих у процесі мануальної тромбаспірації, дозволило встановити достовірний позитивний зв'язок з наявністю інфільтрації нейтрофільними гранулоцитами периферичних ділянок тромбу ($r=0,37$; $p<0,001$). Достовірно негативною була кореляція цього показника з наявністю мікроканалів в отриманих зразках тромбів ($r=-0,26789$; $p<0,01$). Недостовірно позитивним виявився кореляційний зв'язок показників фракції викиду

лівого шлуночка на момент виписки зі стаціонару з наявністю старого тромбу ($r=0,09$; $p=0,40$). Також недостовірно позитивною була кореляція і з двома макроскопічними ознаками тромбів: червоними ($r=0,01$; $p=0,93$) та змішаними ($r=0,02$; $p=0,85$). Протилежно направленим виявився кореляційний зв'язок з білими тромбами ($r=-0,06$; $p=0,58$). Негативна кореляція показників фракції викиду лівого шлуночка встановлена з наявністю пошарового розташування фібрину та формених елементів крові ($r=-0,06$; $p=0,59$), але результати не були статистично достовірні (табл. 3).

Таблиця 3

Кореляція між морфологічними ознаками інтракоронарних тромбів та показниками структурно-функціонального стану лівого шлуночка

Ознаки тромбів \ Показники прогнозу	Патологічний QS		Фракція викиду		Індекс скоротливості		Дилатація		Формування аневризми	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Старі	-0,03	0,75	0,09	0,40	-0,15	0,14	0,01	0,97	-0,04	0,68
З пошаровою структурою	0,11	0,28	-0,06	0,59	0,11	0,27	0,10	0,32	-0,04	0,69
З мікроканалами	0,19	0,07	-0,27	<0,01	0,26	0,01	0,13	0,20	0,16	0,13
З периферичною інфільтрацією нейтрофільними лейкоцитами	-0,36	<0,001	0,37	<0,001	-0,37	$p<0,001$	-0,14	0,18	-0,32	$p<0,01$
Білі тромби	-0,02	0,85	-0,06	0,58	0,11	0,31	0,06	0,54	-0,02	0,87
Червоні тромби	0,07	0,49	0,01	0,93	0,03	0,78	0,04	0,69	0,12	0,26
Змішані тромби	-0,06	0,55	0,02	0,85	-0,08	0,41	-0,08	0,46	-0,11	0,29

Сумарна скоротливість міокарда лівого шлуночка на момент виписки зі стаціонару становила $1.38 [1.25; 1.63]$ бала. Зважаючи на те, що в цьому показнику вище числове значення відображає гірший функціональний стан міокарда, результати кореляційного аналізу цього показника є співзвучними з результатами аналізу показників фракції викиду лівого шлуночка. Достовірно негативний зв'язок з індексом скоротливості мала наявність інфільтрації нейтрофільними гранулоцитами периферичних ділянок тромбу ($r=-0,37$; $p<0,001$), а значущо позитивний – наявність мікроканалів в отриманих зразках тромбів ($r=0,26$; $p=0,01$). Водночас було виявлено негативну кореляцію зазначеного вище показника зі старими ($r=-0,15$; $p=0,14$) та

візуально змішаними тромбами ($r=-0,08$; $p=0,41$). Недостовірно позитивним був кореляційний зв'язок з двома макроскопічними ознаками тромбів: червоними ($r=0,03$; $p=0,78$) та білими ($r=0,11$; $p=0,31$). Подібний результат отримали при зіставленні індексу скоротливості лівого шлуночка і пошарового розташування фібрину та формених елементів крові ($r=0,11$; $p=0,27$) (табл. 3).

Наступним показником, який піддавали аналізу, була дилатація лівого шлуночка. Вона виявлена в $44 (45,36 \pm 5,05\%)$ пацієнтів. За результатами кореляційного аналізу, жодна із запропонованих нами характеристик тромбів не була достовірно пов'язана з цим показником. Негативні значення кореляції були отримані для старих тромбів ($r=0,01$; $p=0,97$), тромбів з

периферичною інфільтрацією нейтрофільними лейкоцитами ($r=-0,14$; $p=0,18$) та макроскопічно змішаних ($r=-0,08$; $p=0,46$) тромбів. Пошарова структура розташування формених елементів та фібрину ($r=0,10$; $p=0,32$), наявність мікроканалів ($r=0,13$; $p=0,20$) та макроскопічні ознаки білого ($r=0,06$; $p=0,54$) та червоного тромбів ($r=0,04$; $p=0,69$) недостовірно позитивно корелювали з виявленням дилатації лівого шлуночка при проведенні ехокардіографії (табл. 3).

Останнім ехокардіографічним показником, який аналізували в нашому дослідженні, були ознаки формування аневризми лівого шлуночка перед випискою зі стаціонару. Таку патологію було верифіковано в 15 ($15,46 \pm 3,67\%$) пацієнтів. Установлено достовірну негативну кореляцію між формуванням аневризми та наявністю периферичної інфільтрації тромбу нейтрофільними лейкоцитами ($r=-0,32$; $p<0,01$). Аналіз інших корелятивних зв'язків не показав статистично значущих результатів. Зокрема, отримані слабкі значення негативної кореляції виникнення ознак аневризми лівого шлуночка з такими показниками: старі за віком тромби ($r=-0,04$; $p=0,68$), тромби з пошаровою структурою розташування формених елементів та фібрину ($r=-0,04$; $p=0,69$), макроскопічно білі ($r=-0,02$; $p=0,87$) і змішані ($r=-0,11$; $p=0,29$) тромби. Протилежний взаємозв'язок з цим показником мали наявність мікроканалів ($r=0,16$; $p=0,13$) та червоне забарвлення тромбу ($r=0,12$; $p=0,26$) (табл. 3).

На підставі отриманих результатів можна стверджувати, що периферична інфільтрація нейтрофільними лейкоцитами була основним предиктором позитивного прогнозу в нашому дослідженні. Водночас існують дані дослідження Szarfer J.L. та співавторів (2017), які показали, що більший вміст нейтрофілів пов'язаний з меншою ймовірністю простої реперфузії, що є ознакою рихлості тромбу. Однак у цьому дослідженні увагу приділяли лише кількості лейкоцитів і не брали до уваги їх розташування [11]. Згідно із сучасними даними, нейтрофіли відіграють ключову роль при формуванні тромбу в коронарній артерії. Доведено, що вони створюють позаклітинні пастки, які є каркасом для фібрину. Водночас пастки можуть створювати також й інші види лейкоцитів, проте саме нейтрофільні пастки беруть участь у ранньому процесі тромбогенезу, а пастки, сформовані макрофагами, відіграють важливу роль у процесах організації тромбів [6]. Зокрема, в дослідженні, проведеному Mangold A. та співавторами (2019), проаналізували тромби, отримані від 111 пацієнтів зі STEMI, і виявили, що кількість нейтрофіль-

них позаклітинних пасток у них достовірно позитивно корелює з розміром зони некрозу і негативно з резолюцією сегмента ST [5].

В усіх знайдених нами дослідженнях найчастіше вивчали вплив віку тромбів на прогноз пацієнтів, проте вік тромбів визначали за непрямими показниками. Свіжими вважали тромби (сформовані до 1 доби), які мали пошарову структуру фібрину та інтактних клітин крові. У свою чергу, старими (понад 1 день) – тромби з гомогенізацією структурних елементів або колікваційним некрозом і каріорексисом гранулоцитів, або проростанням гладком'язових клітин з/без депозитів свіжої сполучної тканини, або проростання в тромб мікроканалів. Найбільше з таких досліджень проведено Li X. та співавторами (2016). У дослідження було включено 870 пацієнтів зі STEMI, у яких вивчалася морфологія тромбів. При проведенні мультиваріантного аналізу було встановлено, що старі тромби достовірно пов'язані з більшою смертністю (відносний ризик 1,9; 95% довірчий інтервал 1.08-3,32; $p=0,03$) [9]. Доведено, що наявність старих тромбів часто супроводжує вищий ризик дистальної емболії при проведенні первинного черезшкірного коронарного втручання [10]. У нашому дослідженні вік тромбу визначали за давністю фібрину, що, на нашу думку, є більш точним показником, оскільки деякі ознаки свіжих тромбів присутні при наявності старого фібрину. Саме тому ми оцінювали кожен морфологічну ознаку тромбу окремо. Наявність пошарової структури розташування формених елементів та фібрину, яку пов'язують зі свіжим тромбом, у нашому дослідженні не мала суттєвого впливу на прогноз. Проте наявність мікроканалів, що є беззаперечною ознакою давності процесу, негативно корелювала з функціональним станом міокарда.

Варто відзначити, що наші результати збігаються з даними інших досліджень, які показують, що в пацієнтів з клінічними ознаками STEMI до 12 годин часто тромб починає формуватися за добу і більше до госпіталізації [9, 10]. Більше того, у попередніх дослідженнях не було виявлено взаємозв'язку між часом від початку симптомів до балону (час болі-балон) та віком тромбу [8].

Макроскопічні характеристики аспіраційного матеріалу, згідно з результатами нашого дослідження, не мали достовірного зв'язку зі структурно-функціональними характеристиками міокарда на момент виписки зі стаціонару. Вплив таких особливостей будови інтракоронарного тромбу на прогноз пацієнтів зі STEMI вивчали

Yang Y. та співавтори (2016). Вони показали, що ризик дистальної емболізації був несуттєво вищий у пацієнтів з червоними тромбами (10,9% проти 0%; $p=0,091$). Частота великих серцево-судинних подій при госпіталізації була також достовірно вищою в цій групі пацієнтів (15,6% проти 0%; $p=0,041$). Проте стратифікація аспіраційного матеріалу була дещо відмінною від застосованої в нашому дослідженні. Змішані тромби розподілили між групою білих та червоних за переважаючим кольором, що могло вплинути на кінцевий результат [12].

ПІДСУМОК

Наявність периферичної інфільтрації нейтрофільними лейкоцитами в інтракоронарних тромбах, отриманих при проведенні мануальної тромбаспірації в пацієнтів зі STEMI, пов'язана з

кращими показниками систолічної функції лівого шлуночка (фракцією викиду $r=0,37$, $p<0,001$; індексу скоротливості $r=-0,37$, $p<0,001$) та меншою ймовірністю формування аневризми ($r=-0,32$, $p<0,001$) та зубця QS на ЕКГ ($r=0,36$, $p<0,001$) через 2-3 місяці від початку захворювання. Водночас формування мікроканалів у тромбі пов'язане з гіршим відновленням систолічної функції серця (фракцією викиду $r=-0,27$, $p<0,01$; індексу скоротливості $r=-0,26$, $p=0,01$). Установлено, що навіть у пацієнтів, у яких клінічно давність STEMI становила менше 12 годин, часто в інфаркт-залежній зоні виявляються тромби давністю понад 1 добу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Пацієнт зі стабільною ішемічною хворобою серця в Україні та Європі: результати 5-річного реєстру CLARIFY / М. І. Лутай та ін. *Укр. кардіологічний журнал*. 2018. № 4. С. 19-30. DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2018.4.1930>
2. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics): для магістрів, інтернів, клінічних ординаторів та аспірантів галузі знань "Охорона здоров'я" / В. Г. Гур'янов, та ін. Київ: Вістка, 2018. 206 с. ISBN 978-617-7157-67-9.
3. 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. DOI: <https://doi.org/10.30978/HV2018-3-9>
4. Шиллер Н. Б., Осипов М. О. Клиническая эхокардиография. 2-е изд. Москва: МЕДпресс, 2018. 344 с.
5. 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, No. 7. P. 1182-1192. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304944>
6. 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, No. 4. P. 505-512. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.5212>
7. Fourth universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen et al. *European Heart Journal*. 2019. Vol. 40, No. 3. P. 237-269. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>.
8. 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, No. 1. P. 394-400. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2016.10.003>
9. Older coronary thrombus is an independent predictor of 1-year mortality in acute myocardial infarction / Li X et al. *European Journal of Clinical Investigation*. 2016. Vol. 46, No. 6. P. 501-510. DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.12619>
10. 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. No. 268. P. 138-144. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.001>
11. Simple mechanical reperfusion in acute myocardial infarction: determinants, prognostic implications and relation with thrombus histology / J. L. Szarfer et al. *Medicina (Buenos Aires)*. 2017. Vol. 77, No. 5. P. 358-364. URL: <http://www.medicinabuenosaires.com/PMID/29044010.pdf>
12. Thrombus aspirated from patients with ST-elevation myocardial infarction: Clinical and angiographic outcomes / Y. Yang et al. *Journal of Internal Medicine Research*. 2016. Vol. 44, No. 6. P. 1514-1523. DOI: <https://doi.org/10.1177/0300060516667373>
13. 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. *Eur. Heart Journal*. 2018. Vol. 39, No. 2. P. 119-177. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>

REFERENCES

1. Lutay MI, Parkhomenko OM, Lysenko GF, et al. [Patient with stable ischemic heart disease in Ukraine and Europe: The CLARIFY registry 5-year results]. *Ukrainian cardiology journal*. 2018;4:19-30. Ukrainian. doi: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2018.4.1930>
2. Gurianov VG, Liakh YuYe, Parii VD, Korotkiy OV, Chalyi OV. [Manual on biostatistics. Analysis of the results of medical research in the package EZR (R-statistics): for masters, interns, clinical residents and graduate students in the field of knowledge "Health"]. Kyiv: Vistka, 2018:206. ISBN 978-617-7157-67-9. Ukrainian.
3. Sokolov MYu. [Register of percutaneous coronary interventions: expanded comparative analysis of results of 2016 and 2017. From reperfusion paradox to decrease of mortality]. *Heart and vessels*. 2018;3:9-27. Russian. doi: <https://doi.org/10.30978/HV2018-3-9>
4. Shiller NB, Osipov MO. [Clinical Echocardiography. Second edition]. Moskva: MEDpress; 2018. P. 344. Russian.
5. Mangold A, Alias S, Scherz T, et al. 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*. 2015;116(7):1182-92. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304944>
6. Pertiwi K, de Boer O, Mackaaij C, et al. Extracellular traps derived from macrophages, mast cells, eosinophils and neutrophils are generated in a time-dependent manner during atherothrombosis. *The Journal of Pathology*. 2019;247(4):505-12. doi: <https://doi.org/10.1002/path.5212>
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2019;40(3):237-69. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>.
8. Fuijkschot W, Groothuizen W, Appelman Y, et al. Inflammatory cell content of coronary thrombi is dependent on thrombus age in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Journal of Cardiology*. 2017;69(1):394-400. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2016.10.003>
9. Li X, Kramer M, Damman P, et al. Older coronary thrombus is an independent predictor of 1-year mortality in acute myocardial infarction. *European Journal of Clinical Investigation*. 2016;46(6):501-10. doi: <https://doi.org/10.1111/eci.12619>
10. Nishihira K, Shibata Y, Yamashita A, et al. Relationship between thrombus age in aspirated coronary material and mid-term major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2018;268:138-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.001>
11. Szarfer JL, García-Escudero A, Blanco F, et al. Simple mechanical reperfusion in acute myocardial infarction: determinants, prognostic implications and relation with thrombus histology. *Medicina (Buenos Aires)*. 2017;77(5):358-64. <http://www.medicinabuenosaires.com/PMID/29044010.pdf>
12. Yang Y, Li J, Xu W, et al. Thrombus aspirated from patients with ST-elevation myocardial infarction: Clinical and angiographic outcomes. *Journal of Internal Medicine Research*. 2016;44(6):1514-23. doi: <https://doi.org/10.1177/0300060516667373>
13. Ibanez B, James S, Agewall S, 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). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119-77. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>

Стаття надійшла до редакції
07.04.2020

