

УДК 616.132.2–089.86–07:616–005.6–076.5

Д.І. БЕШ, к. мед. н

/Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького/

Гістопатологічні особливості тромбів, що сформувались у коронарних стентах

Резюме

У статті представлено огляд досліджень, у яких вивчали особливості будови тромбів, що сформувались у коронарних стентах, і отриманих прижиттєво при проведенні мануальної тромбаспірації. Тромбоз стента зустрічається рідко, проте це надзвичайно небезпечне ускладнення стентування коронарних артерій. Вивчення цього питання розширює можливості розуміння патогенезу розвитку тромбозу стента та сприяє розробці нових методів його профілактики.

Ключові слова: тромбоз стента, мануальна тромбаспірація, структура інтракоронарних тромбів

Тромбоз стента (ТС) зустрічається доволі рідко, за даними різних авторів, частота цього ускладнення знаходиться в межах 1–3% [1, 3, 6, 7]. Це досить рідкісне ускладнення, однак його небезпеку неможливо переоцінити, оскільки смертність (догоспітальна та внутрішньогоспітальна) у таких випадках сягає 45% [5]. У близько 80% пацієнтів ТС маніфестує розвитком інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (гострий інфаркт міокарда (ГІМ)) і більше ніж у третини хворих ускладнюється кардіогенним шоком [1].

Діагностують ТС за критеріями Academic Research Consortium (ARC), згідно з якими виділяють три його групи:

- доведений ТС – пацієнти госпіталізовані з гострим коронарним синдромом, у яких ТС підтверджено коронарографією або аутопсією;
- вірогідний ТС – раптова смерть протягом 30 днів після стентування або ГІМ у ділянці, що кровопостачається стентованою судиною (без ангіографічного підтвердження тромбозу);
- можливий ТС – раптова смерть більше ніж через 30 днів після стентування [8].

За часом розвитку ТС поділяють на гострі (виникають до 24 годин від проведення стентування), підгострі (24 години – 30 днів після стентування), пізні (з 31 дня до 1 року після втручання) та дуже пізні (понад рік після втручання) [1]. Існують дослідження, в яких перші дві групи об'єднують в групу ранніх ТС [6, 7].

Згідно з даними дослідження, проведеного M. Almalla та співавторами, при аналізі 117 ТС, доведених ангіографічно, встановлено, що 10,1% складають гострі ТС, 70,8% – підгострі; 6,6% – пізні і 12,2% – дуже пізні [1]. Дещо інше співвідношення представлено в дослідженні K.K. Уео та співавторів, які найчастіше (50,3% випадків) виявляли дуже пізні ТС [11].

Предикторами розвитку ТС є передчасне припинення прийому подвійної антитромбоцитарної терапії, ниркова недостатність, втручання на біфуркаційних ураженнях або при рестенозах, цукровий діабет та низька фракція викиду лівого шлуночка [5, 8].

Проте далеко не завжди ТС можна пов'язати з відміною дезагрегантів. За даними різних досліджень, серед пацієнтів з ранніми ТС 76–89% отримують подвійну антитромбоцитарну терапію, у випадку пізніх ТС – 52–54%, а при розвитку пізніх (коли згідно з рекомендаціями можна приймати один антитромбоцитарний препарат) – 21–32% [6, 7].

Варто зазначити, що у пацієнтів з ГІМ, зумовленим ТС, відзначається достовірно вища частота дистальної емболізації та неуспішної реперфузії, порівняно з тими, у кого вищезгадане захворювання виникло при нестентованій судині [2]. Більше того, серед таких пацієнтів при тривалому спостереженні відслідковуються суттєво вищі показники смертності [10].

Ризик розвитку ТС є достовірно вищим у пацієнтів, у яких вже реєструвалося дане ускладнення в анамнезі [1, 2]. Більше того, серед таких хворих протягом річного спостереження суттєво вищими були смертність та частота розвитку інфаркту міокарда [1].

На сьогоднішній день доведено, що в лікуванні ТС ефективною є тромбаспірація. Згідно з даними M. Almalla та співавторів, її застосування приводить до суттєвого зниження ризику розвитку великих серцево-судинних подій (відносний ризик 0,73; 95% довірчий інтервал 0,58–0,94; $p=0,0181$) [1].

Впродовж останніх років триває активний пошук нових способів профілактики ТС, у цьому контексті особливо привабливим виглядає дослідження морфології інтрастентових тромбів (ІСТ). Дослідники сподіваються, що такий підхід до вивчення даного питання допоможе краще зрозуміти механізм виникнення ТС.

У даній публікації наводимо два дослідження такого плану, перше з яких присвячене вивченню морфологічних особливостей тромбозу після імплантації елютинг-стентів, виконане S. Cook та співавторами (2009) [4]. До нього увійшли 54 пацієнти, яких поділили на 2 групи. В основну групу було включено 28 осіб, у яких спостерігали гострий коронарний синдром на фоні дуже пізнього тромбозу елютинг-стентів. Контрольну групу склали 26 пацієнтів, з них 7 попередньо не стент-

тованих з ПМ, 4 – з раннім тромбозом металевих стентів, 5 – з пізнім тромбозом металевих стентів та 10 – з раннім тромбозом елютинг-стентів. Серед пацієнтів основної групи 10 хворим було проведено тромбоаспірацію, з них лише у 8 отриманий матеріал був достатнім для подальшого аналізу. В контрольній групі при проведенні черезшкірного коронарного втручання всім учасникам було проведено тромбоаспірацію з подальшим аналізом гістопатологічних особливостей інтракоронарних тромбів (ІКТ). Отриманий матеріал фіксували в 4% розчині формаліну, потім поміщали в парафін. Фарбування проводили гематоксиліном–еозином та за методиками Луна (для виявлення еозинофільної інфільтрації) і Моват (для виявлення організації інтракоронарних тромбів). ІКТ, отримані при тромбоаспірації у пацієнтів основної групи, склались переважно з фібрину, були багаті на тромбоцити і мали різну кількість еритроцитів. У них також виявляли клітини гострого запалення, нейтрофіли, для виявлення яких проводили додаткове фарбування катепсином G. Окрім цього, в тромбах виявляли ознаки хронічного запалення, що виявлялось присутністю макрофагів та лімфоцитів. При аналізі ступеня запалення в ІКТ у пацієнтів основної групи було виявлено, що у одного з них ступінь запалення був низьким (менше 100 білих кров'яних тілець на одне поле зору при збільшенні 40 разів), у чотирьох – помірним (101–300) та у трьох – високим (понад 301). Кількісний гістопатологічний аналіз продемонстрував наявність в середньому 263 ± 149 білих кров'яних тілець на одне поле зору. Кількість еозинофілів становила в середньому 20 ± 24 на одне поле зору. Причому їх було більше 34 ± 28 при аспірації з стентів, покритих сіролімусом, порівняно з покритими паклітакселем (6 ± 6 ; $p=0,09$) чи зотаролімусом (еозинофілів виявлено не було). Порівняльний аналіз ІКТ, отриманих в основній та контрольній групах, продемонстрував, що кількість білих кров'яних тілець в ІКТ основної групи була такою ж, як і при класичному ПМ (291 ± 94). Проте вона відрізнялась від ранніх (146 ± 117), пізніх тромбозів металевих (84 ± 50) чи елютинг-стентів (73 ± 117) ($p=0,0001$). Кількість еозинофілів була суттєво вищою в ІКТ, отриманих у пацієнтів основної групи ($p=0,038$). У матеріалах, отриманих від пацієнтів основної групи, на еозинофіли припадало близько 10% від усіх білих кров'яних тілець, тоді як в контрольній групі цей показник був в межах 1–3% і суттєво залежав від вмісту еозинофілів крові [4].

Вивченню морфологічних особливостей ІКТ, отриманих при проведенні тромбоаспірації у пацієнтів з тромбозами металевих стентів, присвячене дослідження К. Yamaji та співавторів (2012) [4]. До нього увійшов 101 пацієнт з тромбозом металевих стентів, з них у 39 хворих зареєстрований ранній ТС (до 30 днів після стентування); у 20 – пізній (31–365 днів); у 42 – дуже пізній (понад 1 рік після втручання). Для порівняння автори сформуливали контрольну групу з 38 попередньо не стентованих пацієнтів, що перенесли гострий коронарний синдром. Усім пацієнтам при черезшкірному коронарному втручанні обов'язково проводили тромбоаспірацію. Отриманий матеріал поміщали в 10% формалін та згодом заливали парафіном. Забарвлення проводили гематоксиліном–еозином та пентахромними барвниками за методиками Луна та Моват [9].

Наявність компонентів атеросклеротичної бляшки констатували у разі виявлення в аспіраційному матеріалі компонентів фіброзної капсули, пінистих клітин або кристалів холестерину. Для проведення аналізу тромби поділили на свіжі (до 1 дня), літичні (1–5 днів) та організовані (понад 5 днів) [9]. Фрагменти атеросклеротичних бляшок в аспіраті було виявлено у 24% пацієнтів основної

групи. Причому частіше їх відмічали в ІКТ, що виникли в перші 7 днів після проведення первинного втручання (26%), та при розвитку ТС через 3 і більше років після первинного втручання з імплантацією металевого стента (39%). Якщо клінічним проявом ТС був гострий коронарний синдром, то ймовірність знаходження елементів бляшки в тромбі становила 48%. Такий результат не залежав від виду гострого коронарного синдрому (з чи без елевачії сегмента ST). У пацієнтів з дуже пізніми ТС рівень загального холестерину та тригліцеридів позитивно корелював з ймовірністю знаходження фрагментів атеросклеротичної бляшки [9].

Серед пацієнтів з раннім ТС свіжі тромби діагностували в 31 випадку (79%), літичні – у 4 (10%) та організовані – у 4 (10%). При пізньому тромбозі ці показники становили відповідно 13 (65%), 6 (30%), 1 (5%); а при дуже пізньому – 28 (67%), 8 (19%) та 6 (14%) [9].

У даному дослідженні в аспіраційному матеріалі дуже рідко знаходили еозинофіли. Ці результати відрізняються від даних аналізу тромботичного матеріалу, отриманого при тромбозі елютинг-стентів, які описано вище. В таких випадках наявні гістологічні ознаки запалення, а еозинофільна інфільтрація відмічається часто. Саме тому автори припускають, що механізми тромбозу металевих та елютинг-стентів відрізняються [9].

При порівнянні ІКТ, отриманих при ТС, що проявлявся гострим коронарним синдромом, та у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без попереднього стентування (контрольна група), було виявлено схожість їх структури. Це дозволило авторам припустити, що неоатеросклероз у стенті морфологічно подібний до класичного атеросклерозу [9].

Висновки

ІКТ мають свої морфологічні особливості, виявлення яких може стати підставою для аналізу процесу формування тромбів і вдосконалення профілактики одного з найнебезпечніших ускладнень після стентування коронарних артерій. Проте для отримання статистично значимих результатів потрібні організація і проведення досліджень з більшою кількістю учасників і більш глибоким аналізом морфологічних особливостей ІКТ.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Long-term outcome after angiographically proven coronary stent thrombosis / M. Almalla, J. Schröder, V. Hennings [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 111 (9). – P. 1289–1294.
2. ST-segment elevation myocardial infarction due to early and late stent thrombosis a new group of high-risk patients / T. Chechi, S. Vecchio, G. Vittori [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51 (25). – P. 2396–2402.
3. Long-term comparative analysis from an all-comer cohort of coronary patients treated using first- and second-generation drug-eluting stents / P. Codner, T. Bental, A. Assali [et al.] // *J. Invasive Cardiol.* – 2014. – Vol. 26(8). – P. 378–384.
4. Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis / S. Cook, E. Ladich, G. Nakazawa [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120 (5). – P. 391–399.
5. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents / I. Iakovou, T. Schmidt, E. Bonizzi [et al.] // *JAMA.* – 2005. – Vol. 293 (17). – P. 2126–2130.
6. Comparisons of baseline demographics, clinical presentation, and long-term outcome among patients with early, late, and very late stent thrombosis of sirolimus-

- eluting stents: Observations from the Registry of Stent Thrombosis for Review and Reevaluation (RESTART) / T. Kimura, T. Morimoto, K. Kozuma [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122(1). – P. 52–61.
7. Very late stent thrombosis and late target lesion revascularization after sirolimus-eluting stent implantation: five-year outcome of the j-Cypher Registry / T. Kimura, T. Morimoto, Y. Nakagawa [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125 (4). – P. 584–591.
 8. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents / L. Mauri, W. H. Hsieh, J. M. Massaro [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356 (10). – P. 1020–1029.
 9. Bare metal stent thrombosis and in-stent neoatherosclerosis / K. Yamaji, K. Inoue, T. Nakahashi [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2012. – Vol. 5 (1). – P. 47–54.
 10. Long-term outcomes of angiographically confirmed coronary stent thrombosis: results from a multicentre California registry / K. K. Yeo, E. J. Armstrong, K. Soni [et al.] // *EuroIntervention*. – 2015. – Vol. 11 (2). – P. 188–195.
 11. Contemporary clinical characteristics, treatment, and outcomes of angiographically confirmed coronary stent thrombosis: results from a multicenter California registry / K. K. Yeo, E. Mahmud, E. J. Armstrong [et al.] // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2012. – Vol. 79 (4). – P. 550–556.

Резюме

Гистопатологические особенности тромбов, сформировавшихся в коронарных стентах

Д.И. Беш

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

В статье представлен обзор исследований, в которых изучены особенности строения тромбов, сформировавшихся в коронарных стентах и полученных прижизненно при проведении мануальной тромбодаспирации. Тромбоз стента встречается не часто, но это чрезвычайно опасное осложнение стентирования коронарных артерий. Изучение данного вопроса расширяет возможности понимания патогенеза развития тромбоза стента и способствует разработке новых методов его профилактики.

Ключевые слова: тромбоз стента, мануальная тромбодаспирация, структура интракоронарных тромбов

Summary

Histopathological features of clots formed in the coronary stents

D.I. Besh

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

The article provides an overview of researches that studied the structural features of clots formed in the coronary stents and obtained in vivo during manual aspiration of thrombus. Stent thrombosis is rare, but extremely dangerous complication of coronary artery stenting. The study of this issue enhances the understanding of the pathogenesis of stent thrombosis and promotes the development of new methods of its prevention.

Key words: stent thrombosis, manual thromboaspiration, structure of intracoronary thrombi