

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ФИБРИНОГЕНА ПЛАЗМЫ КРОВИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ СТЕНТИРОВАНИЯ СТВОЛА ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

В. В. Базылев – [ORCID: 0000-0001-6089-9722]

д.м.н., главный врач

М. Г. Шматов – [ORCID: 0000-0002-3553-4075]

зав. оРХМДил

Д. Е. Суриков – [ORCID: 0000-0001-8093-7853]

врач по РЭДЛ оРХМДил

***З. А. Морозов** – [ORCID: 0000-0001-7773-1168]

врач по РЭДЛ оРХМДил

*ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
440071 Российская Федерация, г. Пенза, ул. Стасова, 6*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- стентирование ствола левой коронарной артерии
- уровень фибриногена плазмы крови

АННОТАЦИЯ:

Цель: выявить влияние уровня фибриногена плазмы крови на результаты стентирования ствола левой коронарной артерии.

Материалы и методы: были использованы клинические, лабораторные и ангиографические показатели 819 пациентов после elective стентирования незащищенного ствола левой коронарной артерии. В качестве конечной точки взят показатель непроходимости целевого поражения (TLF – target lesion failure), включающий в себя такие неблагоприятные события, как повторное вмешательство на целевом поражении (TLR – target lesion revascularization), а также инфаркт миокарда (ИМ) в зоне целевого кровоснабжения и смерть по кардиальной причине.

Результаты: конечная точка за период до 5 лет была достигнута в 158 наблюдениях (19,3%). Независимыми предикторами TLF являлись значения SyntaxScore >32 баллов (OR 1,089 95% ДИ 1,029-1,153, p=0,003), уровень креатинина (OR 1,009 95% ДИ 1,004-1,013, p=0,001) и уровень фибриногена (OR 1,4 95% ДИ 1,169-1,698, p=0,001). По результатам анализа Каплана-Мейера кумулятивная вероятность наступления TLF была выше у пациентов со значениями уровня фибриногена более 3,48г/л. Критерий Log Rank 0,001.

Выводы: уровень фибриногена плазмы крови являлся независимым предиктором непроходимости целевого поражения после стентирования ствола левой коронарной артерии. Увеличение уровня фибриногена на каждый 1 г/л приводило к повышению риска TLF в 1,4 раза в месяц.

Для цитирования. Базылев В.В., Шматов М.Г., Суриков Д.Е., Морозов З.А. «ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ФИБРИНОГЕНА ПЛАЗМЫ КРОВИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ СТЕНТИРОВАНИЯ СТВОЛА ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ» Ж. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ. 2021; 15(2): 29–34.

INFLUENCE OF BLOOD PLASMA FIBRINOGEN LEVEL ON RESULTS OF LEFT MAIN CORONARY ARTERY STENTING

Bazylev V.V. – [ORCID: 0000-0001-6089-9722]

MD, PhD, professor, chief of medicine

Shmatkov M.G. – [ORCID: 0000-0002-3553-4075]

MD

Surikov D.E. – [ORCID: 0000-0001-8093-7853]

MD

***Morozov Z.A.** – [ORCID: 0000-0001-7773-1168]

MD

*FGBU «FTSCVS» of the Ministry of Health of the Russian Federation (city of Penza)
6, Stasova str., Penza, Russian Federation, 440071*

KEY-WORDS:

- stenting of the left main coronary artery
- blood plasma fibrinogen level

ABSTRACT:

Aim: to determine the influence of blood plasma fibrinogen level on results of the left main coronary artery stenting.

Material and methods: clinical, laboratory and angiographic parameters of 819 patients after elective stenting of the unprotected left main coronary artery were used. The end-point was target lesion failure (TLF), including adverse events as repeated revascularization of the target lesion (TLR), myocardial infarction (MI) and death from cardiac causes.

Results: in 5 years follow-up period, end-point was achieved in 158 cases (19,3%). Independent predictors of TLF were: SyntaxScore > 32 (HR 1,089 95% CI 1,029-1,153, p = 0,003), creatinine level (HR 1,009 95% CI 1,004-1,013, p=0,001) and fibrinogen level (HR 1,4 95% CI 1,169-1698, p=0001). According to results of the Kaplan-Meier analysis, the cumulative probability of the TLF was higher in patients with fibrinogen values greater than 3,48 g/L (log-rank 0,001).

Conclusion: blood plasma fibrinogen level was an independent predictor of the TLF after left main coronary artery stenting. Increase in the level of blood fibrinogen for each 1 g/L led to an increase in the risk of TLF by 1,4 times per month.

Введение

В настоящее время в ряде исследований выявлена взаимосвязь уровня фибриногена плазмы крови с неблагоприятными исходами после проведения ЧКВ. Однако неясно, является этот фактор независимым предиктором или маркером других причин и сопутствующей патологии. Влияние показателей свертывающей системы на исходы, в основном, представлены немногочисленными исследованиями при остром коронарном синдроме [1-3].

При анализе базы PubMed нами не выявлено исследований, посвященных взаимосвязи уровня фибриногена и результатами стентирования ствола левой коронарной артерии.

Учитывая исключительную значимость проходимости стентов при вмешательствах на стволе левой коронарной артерии (СтЛКА), нам представляется интересным изучение влияния уровня фибриногена на результаты. Цель исследования: выявление влияния уровня фибриногена плазмы крови на результаты стентирования ствола левой коронарной артерии.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ клинических и ангиографических данных 818 пациентов в период наблюдения до пяти лет после elective стентирования ствола левой коронарной артерии (СтЛКА). Критериями включения были пациенты от 18 до 75 лет со стенозами незащищенного СтЛКА более 50%. Из

исследования исключены больные с кардиогенным шоком на момент поступления в рентгеноперационную.

Техника стентирования определялась оператором и проводилась после внутривенного введения нефракционированного гепарина в дозе 100ЕД/кг. Все пациенты получали двойную антиагрегантную терапию (АСК+клопидогрел или АСК+тикагрелор) в течение 1 года.

В качестве конечной точки взят показатель непроходимости целевого поражения (TLF – target lesion failure), включающий в себя такие неблагоприятные события,

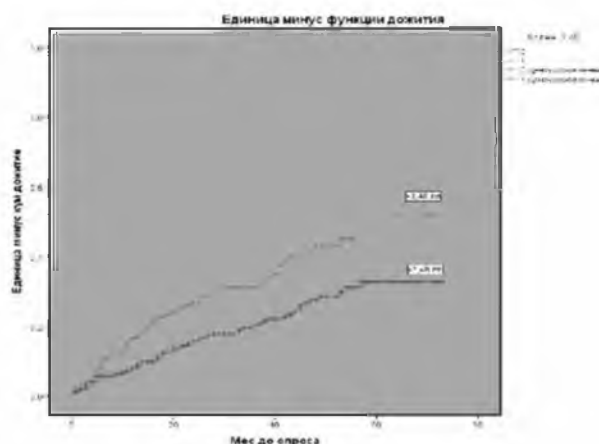


Рис. 1. Кумулятивная вероятность наступления TLF в зависимости от уровней фибриногена менее и более 3,48 г/л. Критерий Log Rank 0,001.

как повторное вмешательство на целевом поражении (TLR – target lesion revascularization), а также ИМ в зоне целевого кровоснабжения и кардиальную смерть. Уровень фибриногена определялся при поступлении пациента перед ЧКВ.

Для сравнения исходных факторов у пациентов с- и без TLF категориальные переменные анализировались с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона, в тексте представлялись в виде процентов. Непрерывные переменные независимых выборок выражались как среднее \pm SD, сравнивались с использованием тестов Стьюдента и Манна-Уитни при правильном и неправильном

распределениях соответственно (табл. 1). Для выявления независимых предикторов и снижения конфаудерного взаимодействия использована логистическая регрессия Кокса. Для этого в модель были включены: возраст, индекс массы тела, курение, уровень креатинина и холестерина, малый диаметр сосуда, фракция выброса, баллы по шкале SyntaxScore более 32, остаточная агрегация тромбоцитов, уровень фибриногена, количество тромбоцитов (табл. 2). При анализе Каплана-Мэйера по аналогии с другими исследованиями в качестве порогового значения взят уровень фибриногена 3,48 г/л (рис. 1) [4].

Таблица 1. Сравнительные исходные клиничко-демографические данные пациентов с TLF и без.

Фактор N=818	Без TLF* N=660	С TLF* N=158	p
Возраст, лет	62,1 \pm 8,5	61,9 \pm 8,7	0,8
Женский пол, % (N)	20,4(135)	22,7(36)	0,5
Сахарный диабет, % (N)	18,4(122)	18,9(30)	0,8
ИМТ*, % (N)	30,2 \pm 4,7	31,1 \pm 6,6	0,08
Курение, % (N)	61,4 (405)	56,3(89)	0,2
Уровень креатинина, мкмоль/л	100,8 \pm 17,9	108,4 \pm 38,9	0,001
Уровень холестерина, ммоль/л	4,9 \pm 1,2	5,1 \pm 1,2	0,2
SyntaxScore>32 баллов, % (N)	3(20)	8,2(13)	0,003
Окклюзия ПКА, % (N)	5,2(34)	11,4(18)	0,004
Диаметр < 3 мм, % (N)	18,9(125)	22,2%(35)	0,3
ФВ*, %	56,1 \pm 10,8	53,6 \pm 13,6	0,01
ФВ<35%, % (N)	5,2(34)	12,6(20)	0,001
Агрегация тромбоцитов, %	25,4 \pm 12,2	27 \pm 11,5	0,13
Уровень фибриногена, г/л	3,239 \pm 0,74	4,186 \pm 0,9	0,001
Уровень фибриногена более 3,48 г/л, % (N)	36,1(238)	51,2(81)	0,001
Количество тромбоцитов, ед/мкл	230,6 \pm 61,1	228,8 \pm 63,1	0,7

Примечание: TLF – target lesion failure- непроходимость целевого поражения;
ИМТ – индекс массы тела;
ФВ – фракция выброса левого желудочка.

Таблица 2. Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса по выявлению независимых предикторов TLF.

Фактор	p	OR	95% ДИ	
			Нижняя	Верхняя
Возраст	0,8	1,52	0,97	1,7
Окклюзия ПКА	0,3	1,23	0,91	1,47
ИМТ	0,09	1,43	0,83	1,99
Уровень креатинина	0,001	1,009	1,004	1,013
Уровень холестерина	0,2	1,408	0,844	2,349
SyntaxScore >32 баллов	0,003	1,089	1,029	1,153
Агрегация тромбоцитов	0,7	0,294	0,081	1,066
Фибриноген	0,001	1,4	1,169	1,698
ФВ	0,066	1,068	1,388	1,1

Примечание: ДИ – доверительный интервал;
OR – отношение рисков; ИМТ – индекс массы тела;
ФВ – фракция выброса.

Вывод из анализа: увеличение уровня фибриногена на каждый 1 г/л приводило к увеличению риска наступления TLF в 1,4 раза в месяц. R-квадрат Нэйджелкера 0,72.

При использовании любых статистических методов анализа статистически значимыми принимались различия при значениях $p < 0,05$. Обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения SPSS 21 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Результаты

Конечная точка за период до 5 лет была достигнута в 158 (19,3%) наблюдениях. В целом, наши результаты коррелируют с данными исследования EXCEL [5].

При сравнительном анализе группа с TLF характеризовалась более высокими уровнями креатинина (108,4 мкмоль/л против 100,8 мкмоль/л, $p=0,001$), ИМТ (31,1 против 28,8, $p=0,001$), сниженной ФВ (53,6% против 56,1%, $p=0,01$). Эта же группа превосходила контрольную по количеству пациентов со значениями SyntaxScore более 32 (8,2% против 3%, $p=0,003$), сопутствующей окклюзии ПКА (11,4% против 5,2%, $p=0,004$). Более высокие значения фибриногена также были свойственны группе TLF (4,12 г/л против 3,23 г/л, $p=0,001$).

Однако, по результатам многофакторного регрессионного анализа независимыми предикторами TLF являлись значения SyntaxScore >32 баллов (ОР 1,089 95% ДИ 1,029-1,153, $p=0,003$), уровень креатинина (ОР 1,009, 95% ДИ 1,004-1,013, $p=0,001$) и уровень фибриногена (ОР 1,4, 95% ДИ 1,169-1,698, $p=0,001$) (табл. 2).

По результатам анализа Каплан-Мейера кумулятивная вероятность наступления TLF была выше у пациентов со значениями уровня фибриногена более 3,48 г/л. Критерий Log Rank 0,001 (рис. 1).

Обсуждение

Несмотря на статистически значимые различия по ряду показателей, полученные при сравнительном анализе, логистическая регрессия не выявила в качестве предикторов такие факторы как возраст, окклюзия ПКА, ИМТ, уровень холестерина и ФВ левого желудочка.

По нашим данным независимыми предикторами являлись значения SyntaxScore >32 баллов (ОР 1,089, 95% ДИ 1,029-1,153, $p=0,003$), уровень креатинина (ОР 1,009 95% ДИ 1,004-1,013, $p=0,001$) и уровень фибриногена (ОР 1,4, 95% ДИ 1,169-1,698, $p=0,001$).

Высокие значения SyntaxScore являются отражением объема и значимости поражения коронарного русла, отягчающимися наличием осложняющих факторов, таких как кальциноз, извитость, протяженность, бифуркационные стенозы и других. Шкала используется для прогностической оценки риска возникновения неблагоприятных событий в отдаленном периоде. Группе пациентов с TLF было свойственно более сложное поражение.

Повышенное содержание фибриногена по сравнению

с контрольной группой также было свойственно группе с TLF (3,239 г/л против 4,186 г/л, $p=0,001$).

Фибриноген – первый фактор свертывающей системы, участвует в агрегации тромбоцитов, увеличивает вязкость плазмы крови, вызывает высвобождение сосудосуживающих медиаторов и т.д. При активации системы свертывания подвергается ферментативному расщеплению тромбином, образующийся при этом фибрин-мономер под действием активного XIII фактора полимеризуется и выпадает в осадок в виде белых нитей фибрина-полимера.

Таким образом, уровень фибриногена формирует предрасположенность к тромбозу. Кроме того, фибриноген участвует в механизме рестеноза, так как продукты распада фибрина стимулируют выход гладкомышечных клеток, что способствует пролиферации неоинтимы в поврежденной стентом стенке сосуда, то есть основной причине рестеноза. Следует отметить, что механическая травма сосудистой стенки, полученная во время стентирования, сама провоцирует высвобождение белков острой фазы, включая фибриноген. Так повышение уровня фибриногена в динамике после стентирования нашло отражение в некоторых исследованиях [6-8].

Кроме того, повышение фибриногена вызывает изменения в структуре фибринового сгустка, что препятствует фибринолизу и увеличивает риск неблагоприятных событий. Фибриноген стимулирует агрегацию тромбоцитов, взаимодействуя с GP IIb/IIIa рецепторами. Кроме того, повышенный уровень фибриногена в плазме увеличивает вязкость крови, что приводит к нарушению микроциркуляторного кровотока, повреждению эндотелия и предрасположенности к тромбозу [9,10].

В исследовании Ehtisham M. и соавт., выявлено влияние исходного уровня фибриногена свыше 2,80 г/л на возникновение неблагоприятных кардиальных событий в срок до 6 месяцев (ОР 2,60, 95% ДИ 1,33-5,11, $p=0,005$). Уровни фибриногена у пациентов с- исходами и без- составили $3,688 \pm 1,441$ против $3,168 \pm 1,143$ г/л, $p=0,001$. Кроме того, авторами, как и в нашем исследовании, не было выявлено влияния остаточной агрегации тромбоцитов на неблагоприятные исходы [11].

У других авторов предиктором неблагоприятных событий являлся уровень фибриногена свыше 3,48 г/л (ОР 2,5, 95% ДИ 1,04-5,77, $p < 0,05$). Кроме того выявлено влияние исходного уровня фибриногена свыше 2,8 г/л на возникновение MACE даже в течение 2х лет после ЧКВ (ОР 3,0, 95% ДИ 1,6-5,4, $P < 0,001$). Средние значения этого показателя в группах с- и без- исходов составили 3,528 г/л против 3,016 г/л соответственно ($p < 0,001$). Даже после исключения перипроцедурального ИМ, уровень фибриногена $>2,8$ г/л все еще оставался связанным с 2-летними MACE (37,0% против 17,4%, log-rank $P < 0,001$). Кроме того в исследовании

также не выявлено влияния остаточной реактивности тромбоцитов на отдаленные результаты стентирования [4].

По нашим данным повышенное содержание фибриногена по сравнению с контрольной группой также было свойственно группе с TLF (4,18 г/л против 3,23 г/л; $p < 0,05$).

Ранее рядом исследователей отмечалось, что уровень фибриногена в плазме крови более 3,5 г/л сопровождался увеличением рестенозов [7,12].

Повышение фибриногена может носить временный характер, однако в некоторых исследованиях выявлена связь этого показателя с MACE в нескольких сериях забора крови. Так у пациентов с MACE после стентирования с исходными значениями 393,75 мг/дл против 288,64 мг/дл, $p = 0,003$; тенденция сохранялась и на протяжении серий анализов, 422 мг/дл против 322 мг/дл, 419 мг/дл против 326 мг/дл ($p < 0,05$) [13].

В недавнем исследовании Jiang P. и соавт., выявили, что уровень фибриногена является независимым предиктором MACE после ЧКВ наряду с другими «традиционными» факторами риска. В общей сложности 6293 пациента после стентирования были разделены на три группы в соответствии с тертилями базовых уровней фибриногена: низкий, $< 2,98$ г/л; средний, от 2,98 до 3,58 г/л; и высокий $\geq 3,58$ г/л. Летальность на протяжении 2 лет была существенно выше в группе с высо-

кими значениями фибриногена, составив 1,7% против 0,9% и 1,7% против 1,0% соответственно (log-rank, $p = 0,022$).

Кроме того, уровень фибриногена был связан с летальностью от всех причин наряду с другими факторами риска, включая возраст, пол, сахарный диабет, фракцию выброса левого желудочка, клиренс креатинина и холестерин (ОР 1,339, 95% ДИ 1,109–1,763, $p = 0,005$) [3].

Таким образом, в последнее время усиливается интерес к исследованию влияния уровня фибриногена на возникновение неблагоприятных событий после стентирования коронарных артерий. Возможно, роль этого фактора в настоящее время недооценена. Учитывая исключительную значимость проходимости стентов при вмешательствах на СтЛКА, оценка уровня фибриногена могла бы служить дополнительным инструментом в принятии решения о методе реваскуляризации при ЧКВ СтЛКА.

Вывод

Уровень фибриногена плазмы крови являлся независимым предиктором непроходимости целевого поражения. Увеличение уровня фибриногена на каждый 1г/л приводило к повышению риска TLF в 1,4 раза в месяц. ■

Список литературы/References

1. Généreux P, Stone GW, Harrington RA, et al. Impact of intraprocedural stent thrombosis during percutaneous coronary intervention: insights from the CHAMPION PHOENIX Trial (Clinical Trial Comparing Cangrelor to Clopidogrel Standard of Care Therapy in Subjects Who Require Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 619.

2. Kurtul A, Yarlioglu M, Murat SN, et al. The association of plasma fibrinogen with the extent and complexity of coronary lesions in patients with acute coronary syndrome. *Kardiol Pol*. 2016; 74: 338-345.

3. Jiang P, Gao Z, Zhao W, et al. Relationship between fibrinogen levels and cardiovascular events in patients receiving percutaneous coronary intervention: a large single-center study. *Chinese Medical Journal*. 2019; 132(8).

4. Ang L, Behnamfar O, Palakodeti S, et al. Elevated Baseline Serum Fibrinogen: Effect on 2-Year Major Adverse Cardiovascular Events Following Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2017; 117.

5. Gershlick A, Kandzar D, Banning A, et al. Outcomes

After Left Main Percutaneous Coronary Intervention Versus Coronary Artery Bypass Grafting According to Lesion Site. Results From the EXCEL Trial. *JACC*. 2018; 11(13).

6. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, et al. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology*. 1990; 12: 1179-1186.

7. Rahel BM, Visseren FLJ, Suttrop M, et al. Preprocedural serum levels of acute-phase reactants and prognosis after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Res*. 2003; 60: 136-140.

8. Ou Baiqing, Yang Yulian, Chen Zhimin, et al. The Effect of Lumbrokinase on the Fibrinogen Increase Following Percutaneous Coronary Intervention. *Chinese Journal of new Drugs*. 2004; 13(12): 1158-60.

9. Shi Y, Wu Y, Bian C, et al. Predictive value of plasma fibrinogen levels in patients admitted for acute coronary syndrome. *Tex Heart Inst J*. 2010; 37: 178-183.

10. Corrado E, Novo S. Role of inflammation and infection in vascular disease. *Acta Chir Belg*. 2005; 105: 567-579.

11. Ehtisham M, Mattheus R, Enright K, et al. Effect of Serum Fibrinogen, Total Stent Length, and Type of Acute Coronary Syndrome on 6-Month Major Adverse Cardiovascular Events and Bleeding Following Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2016; 117(10): 1575-1581.

12. Otsuka M, Hayashi Y, Ueda H, et al. Predictive value of preprocedural fibrinogen concerning coronary stenting. *Atherosclerosis*. 2002; 164: 371-378.

13. Kavitha S, Sridhar M, Satheesh S. Periprocedural plasma fibrinogen levels and coronary stent outcome. *Indian heart journal*. 2015; 67: 440-443.