

ВЛИЯНИЕ ИСХОДНОГО УРОВНЯ ФИБРИНОГЕНА ПЛАЗМЫ НА РАЗВИТИЕ ОСТРОГО ТРОМБОЗА КОРОНАРНЫХ СТЕНТОВ ПРИ ЭЛЕКТИВНОМ СТЕНТИРОВАНИИ

Базылев В.В., Шматков М.Г., *Морозов З.А.

3.1.1 – Рентгенэндоваскулярная хирургия
(медицинские науки)
3.1.20 – Кардиология (медицинские науки)

ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Пенза)

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- стентирование коронарных артерий
- острый тромбоз
- предикторы

АННОТАЦИЯ:

Цель: выявить влияние исходного уровня фибриногена на развитие острого тромбоза коронарных стентов при elective стентировании.

Материал и методы: проведен анализ клинических, лабораторных и ангиографических показателей 178 пациентов после elective стентирования коронарных артерий. Собраны данные о всех случаях острых (до 24 часов) тромбозов стентов за 14 лет. Таким образом, первую-исследуемую группу составили 89 больных, перенесших острый тромбоз после вмешательства, подтвержденный ангиографически. Во вторую контрольную группу ретроградно рандомизированно вошли 89 пациентов с отсутствием неблагоприятных событий в первые сутки. Для выявления неблагоприятных факторов тромбоза использована логистическая регрессия.

Результаты: по результатам регрессионного анализа исходный уровень фибриногена являлся независимым предиктором острого тромбоза стента (ОШ 1,051 95% ДИ 1,003–2,017; $p = 0,005$). По результатам ROC-анализа площадь под кривой составила 0,81 что соответствует хорошей предсказательной способности модели.

Выводы: исходный уровень фибриногена является независимым предиктором острого тромбоза стента.

Для цитирования. Базылев В.В., Шматков М.Г., Морозов З.А. «ВЛИЯНИЕ ИСХОДНОГО УРОВНЯ ФИБРИНОГЕНА ПЛАЗМЫ НА РАЗВИТИЕ ОСТРОГО ТРОМБОЗА КОРОНАРНЫХ СТЕНТОВ ПРИ ЭЛЕКТИВНОМ СТЕНТИРОВАНИИ». Ж. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ. 2023; 17(4): 15–19.

*Адрес для корреспонденции (Correspondence to): Морозов Захар Анатольевич (Morozov Zakhar A.), e-mail: zfrostop@yandex.ru

THE BLOOD PLASMA FIBRINOGEN LEVEL INFLUENCE FOR THE ACUTE THROMBOSIS DURING ELECTIVE STENTING

Bazylev V.V., Shmatkov M.G., *Morozov Z.A.

FGBU «FTsCVS» of the Ministry of Health of the Russian Federation (city of Penza)

KEY-WORDS:

- coronary artery stenting
- acute thrombosis
- predictors

ABSTRACT:

Aim: was to reveal the effect of fibrinogen level on acute thrombosis, development during elective coronary stenting.

Material and methods: the analysis of clinical, laboratory and angiographic parameters of 178 patients after elective stenting of coronary arteries was carried out. Data were collected on all cases of acute (up to 24 hours) stent thrombosis for 14 years. The first group consisted of 89 patients who underwent acute thrombosis after the intervention, confirmed angiographically. The second control group included 89 retrograde randomized patients with no adverse events on the first day. Logistic regression was used to identify adverse thrombosis factors. ROC-analysis was used to assess the predictive ability of the model.

Results: according to the regression analysis, the initial level of fibrinogen was an independent predictor of acute stent thrombosis (OR 1,051 95% CI 1,003-2,017; $p = 0,005$). According to the results of the ROC analysis, the area under the curve was 0.81, which corresponds to the good predictive ability of the model.

Conclusions: baseline fibrinogen level is an independent predictor of acute stent thrombosis.

Введение

Тромбоз стента - нечастое (0,6-1%), но опасное осложнение, которое почти всегда приводит к инфаркту миокарда и в 10-25% случаев к летальному исходу. Предрасполагающими факторами могут являться сложный субстрат поражения, острый коронарный синдром, сахарный диабет, почечная недостаточность, вмешательства на сосудах малого диаметра, бифуркационные поражения, остаточная гиперагрегация тромбоцитов и так далее [1].

Другим неблагоприятным предиктором, влияющим на результаты стентирования, по единичным данным является исходный уровень фибриногена плазмы крови [2,3].

Многие воспалительные молекулы изучались как потенциальные индикаторы риска кардиальных событий. Плазменный фибриноген является провоспалительным белком, влияя на агрегацию тромбоцитов и вязкость крови. Уровень фибриногена коррелирует с количеством пораженных сосудов, а также с тяжестью ИБС. Отмечено, что у пациентов со стабильной стенокардией без каких-либо известных неблагоприятных факторов риска фибриноген был самым сильным предиктором тяжести поражения коронарных артерий [4]. Нами проведено исследование по оценке прогностической значимости значений уровня фибриногена в развитии острого тромбоза стента при коронарном стентировании.

Цель: выявить влияние исходного уровня фибриногена на развитие острого тромбоза коронарных стентов при elective стентировании.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный одноцентровый анализ показателей 178 пациентов после elective стентирования коронарных артерий. Для этого нами собраны данные о всех случаях острых (до 24 часов) тромбозов стентов за 14 лет. Таким образом, первую исследуемую группу составили 89 больных, перенесших острый тромбоз после вмешательства.

Под острым тромбозом стента подразумевались возникшие в первые сутки тромботическая окклюзия или пристеночное тромбообразование в стентированном сегменте и на 5 мм проксимальнее или дистальнее стента, подтвержденные ангиографически.

Контрольная группа из 89 пациентов сформирована с помощью PSM-анализа (propensity score matching analysis) с учетом основных доступных данных 24405 пациентов, перенесших стентирование без развития острого тромбоза. Данные сопоставлялись по показателям, приведенным в **таблице 1**.

Категориальные переменные анализировали с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Параметрические данные проверяли на правильность распределения и сравнивали с использованием тестов Стьюдента и Манна.

По результатам логистической регрессии выявлялись неблагоприятные факторы. Для этого в многофакторную модель в качестве проверяемых факторов были включены: уровни креатинина и холестерина, агрегация и количество тромбоцитов, гемоглобин (**табл. 2**). Значимость p принята за 0,05. Статистический анализ выполнен в программном пакете SPSS (SPSS, Chicago, IL, USA).

Все пациенты принимали клопидогрел либо получили нагрузочную дозу 600 мг. Вмешательства проводили при значениях активированного времени свертывания более 270 секунд. Техника стентирования определялась оператором. Все случаи острого тромбоза стентов были подтверждены ангиографически. Агрегация проводилась не менее чем 4 часа спустя после нагрузочной дозы. Измерение уровня фибриногена плазмы крови проводилось до вмешательства.

Результаты

По нашим данным значение уровня фибриногена в исследуемой и контрольной группах составили 418,6 мг/дл против 323,9 мг/дл; $p = 0,02$.

По результатам многофакторного регрессионного анализа независимым предиктором острого тромбоза стента являлся исходный уровень фибриногена (ОШ 1,051 95% ДИ 1,003-2,017; $p = 0,005$) (таблица 2).

Таким образом, каждое увеличение уровня фибриногена на 1 мг/дл приводило к повышению риска наступления тромбоза стента на 5,1%.

При применении ROC-анализа площадь под кривой составила 0,81, что соответствует хорошей предсказательной способности модели.

Обсуждение

Острый тромбоз стента - опасное жизнеугрожающее осложнение. Несмотря на такие профилактические меры, как выполнение вмешательства при целевой гепаринизации, следование двойной антиагрегантной терапии, использование низкомолекулярных гепаринов в послеоперационном периоде; за 14 лет нами выявлено 89 случаев острого тромбоза стента. Несмотря на наличие хирургической поддержки и вспомогательных методов кровообращения, летальность достигла 16,8% (15 из 89), что, в основном, было связано со значимостью целевых сосудов. Так тромбоз стентов в стволе левой коронарной и передней нисходящей артерии выявлен у 10 (11,2%) пациентов. Время от стентирования до появления осложнения колебалось от 15 минут до 24 часов. То есть, в нескольких случаях возникало еще при целевых значениях активированного времени свертывания.

Таблица 1. Основные сравнительные данные пациентов с острым тромбозом и без после ретроспективной рандомизации

Показатель	N=178		Без тромбоза n=89		С тромбозом n=89		P
			ДИ (95%)		ДИ (95%)		
Возраст, лет	62,5±8,0		58,8-65,9		63,9±7,9 60,6-67,2		0,4
Вес, кг	83,2±15,0		77,6-88,9		77,5±11,7 72,6-82,5		0,1
SyntaxScore >32 баллов, N (%)	8 (27,6%)		14,7-45,7		9 (31,03%) 17,3-49,2		0,9
Протяженность стентов, мм	41,4± 24,8		27,7-45,3		40,5±25,4 27,8-44,1		0,7
Сосуд малого диаметра, %	21 (23,6%)		15,9-33,4		20 (22,5%) 15,0-32,2		0,9
ФВ, %	57,9±12,6		55,3-60,4		57,8± 12,8 55,6-60,3		0,8
Стеноз типа С, %	52 (58,4%)		48,0-68,5		51 (57,3%) 46,9-67,1		0,9

Примечание:

*ДИ - доверительный интервал; ФВ - фракция выброса; стеноз типа С - по классификации ACC/AHA. Сосуд малого диаметра-базовый диаметр стентируемой артерии менее 3 мм.

Таблица 2. Результаты многофакторного регрессионного анализа для исследуемых лабораторных показателей

Показатель	p	ОШ	95% ДИ	
			Нижняя	Верхняя
Уровень креатинина	0,625	1,006	0,983	1,029
Уровень холестерина	0,190	1,408	0,844	2,349
Агрегация тромбоцитов, %	0,3	1,089	0,829	1,153
Фибриноген	0,005	1,051	1,003	2,017
Количество тромбоцитов, ед/мкл	0,416	0,978	0,928	1,031
Гемоглобин	0,714	0,891	0,856	1,042

Примечание:

*ДИ - доверительный интервал; ОШ - отношение шансов.

По нашим данным независимым предиктором острого тромбоза являлся исходный уровень фибриногена (ОШ 1,051 95% ДИ 1,003-2,017, $p = 0,005$).

Рядом авторов ранее указывалось на более высокий исходный уровень фибриногена у пациентов с неблагоприятными кардиальными событиями ($360,2 \pm 135,5$ против $304,5 \pm 106,8$ мг/дл; $p < 0,001$) [5].

Нормальный уровень фибриногена крови составляет от 220 мг/дл до 494 мг/дл. Приближение показателя к верхним значениям сопровождается повышением риска возникновения неблагоприятных событий [6]. Однако пороговый уровень в настоящее время точно не определен и колеблется у разных авторов.

Ehtisham M. и соавт., выявили, что уровень фибриногена свыше 280 мг/дл влиял на возникновение неблагоприятных кардиальных событий в срок до 6 месяцев (ОШ 2,60, 95% ДИ 1,33-5,11; $p = 0,005$). Средние значения с исходами составили $368,8 \pm 144,1$ против $316,8 \pm 114,3$ мг/дл у больных без событий ($p = 0,001$) [7].

В другом исследовании пороговым значением было 348 мг/дл (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,04-5,77; $p < 0,05$) [8].

Ang Y L. и соавт., критический уровень фибриногена составил 280 мг/дл (ОШ 3,0, 95% ДИ 1,6-5,4, $P < 0,001$). В группе с исходами и без значения составили 352,8 мг/дл против 301,6 мг/дл ($p < 0,001$) [9].

В более позднем исследовании, включившем 6293 стентированных пациентов, выявлено влияние уровня фибриногена свыше 358 мг/дл на летальность в течение

двух лет. Смертность от всех причин в зависимости от порогового исходного уровня фибриногена 358 мг/дл составила 1,7% против 1%; $p = 0,022$). Также фибриноген являлся независимым предиктором летальности от всех причин (ОР 1,339 ДИ 95%; 1,109-1,763; $p = 0,005$) [3].

В текущем исследовании повышение фибриногена также было свойственно группе с тромбозами (418,6 мг/дл против 323,9 мг/дл; $p < 0,05$). Таким образом, у пациентов, перенесших острый тромбоз, уровень фибриногена в среднем был выше на 94,7 мг/дл.

Уровень фибриногена может колебаться в динамике, однако ряд авторов отметили его влияние на исходы в нескольких анализах крови. Однако у S. Kavitha и соавторов корреляция исходных значений 394 мг/дл против 289 мг/дл ($p = 0,003$) сохранялась в двух дальнейших заборах крови, 422 мг/дл против 322 мг/дл, 419 мг/дл против 326 мг/дл ($p < 0,05$) [10].

Таким образом, возможно, что влияние этого фактора в настоящее время недооценено, так как он является независимым предиктором такого угрожающего состояния как тромбоз стента уже в первые сутки после вмешательства.

Выводы

Исходный уровень фибриногена является независимым предиктором острого тромбоза стента. ■

Список литературы/References

1. Genereux 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.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.022>

2. Базылев В.В., Шматов М.Г., Суриков Д.Е., Морозов З.А. Влияние уровня фибриногена плазмы крови на результаты стентирования ствола левой коронарной артерии. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2021; 15(2): 29-34.

Bazylev VV, Shmatkov MG, Surikov DE, Morozov ZA. Influence of plasma fibrinogen on the left main stenting. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2021; 15(2): 29-34 [In Russ].

<https://doi.org/10.25512/DIR.2021.15.2.03>

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): 914-921.

<https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000181>

4. Bansal T, Shukla A, Parikh R, et al. Predictive significance and diagnostic accuracy of plasma fibrinogen levels for coronary stenting outcomes. *Heart, Vessels and Transplantation*. 2022; 6: 34-42.

<https://doi.org/10.24969/hvt.2022.365>

5. Mahmud E, Behnamfar O, Lin F, et al. Elevated serum fibrinogen is associated with 12-month major adverse cardiovascular events following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 2556-7.

6. Baiqing O, Yulian Y, Zhimin Ch, et al. The Effect of Lumbrokinase on the Fibrinogen Increase Following Percutaneous Coronary Intervention. *Chinese Journal of New Drugs*. 2004; 13(12): 1158-60.

[https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(03\)00355-9](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(03)00355-9)

7. Ehtisham M, Ramsis M, 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.

<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.02.032>

8. Ang L, Bin Thani K, Ilapakurti M, et al. Elevated Plas-

ma Fibrinogen Rather Than Residual Platelet Reactivity After Clopidogrel Pre-Treatment Is Associated With an Increased Ischemic Risk During Elective Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 23-34. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.037>

9. 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; 6(11): e006580. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006580>

10. Kavitha S, Sridhar M, Satheesh S. Periprocedural plasma fibrinogen levels and coronary stent outcome. *Indian heart journal*. 2015 67(5): 440-443.

<https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.06.006>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

БАЗЫЛЕВ ВЛАДЛЕН ВЛАДЛЕНОВИЧ - [ORCID: 0000-0001-6089-9722]

д.м.н., главный врач, ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Пенза),
440071 Российская Федерация, г. Пенза, ул. Стасова, 6;

ШМАТКОВ МАРК ГЕОРГИЕВИЧ - [ORCID: 0000-0002-3553-4075]

заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения,
ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Пенза),
440071 Российская Федерация, г. Пенза, ул. Стасова, 6;

МОРОЗОВ ЗАХАР АНАТОЛЬЕВИЧ - [ORCID: 0000-0002-1865-5377]

врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению,
ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Пенза),
440071 Российская Федерация, г. Пенза, ул. Стасова, 6.

Конфликт интересов, информация о клинической базе и финансировании

Коллектив авторов заявляет об отсутствии конфликтов интересов.