

ШКАЛА ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕСТЕНОЗА В СТЕНТАХ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ

Габбасов З. А.¹, Мельников И. С.^{1,2}, Бязрова С. В.¹, Козлов С. Г.¹

Цель. Выявить наиболее значимые факторы риска развития рестеноза в стентах с лекарственным покрытием, построить логистическую модель и на её основе создать шкалу предсказания риска развития рестеноза для применения в клинической практике.

Материал и методы. В исследование были включены 126 пациентов в возрасте от 40 до 75 лет с хронической ишемической болезнью сердца, подвергшихся повторной коронароангиографии в сроки от 6 до 12 месяцев после чрескожного коронарного вмешательства с имплантацией стентов с лекарственным покрытием. Пациенты были разделены на 2 группы: с выявленным рестенозом (n=53) и без рестеноза (n=73). Оценка более 35 клинических, лабораторных и ангиографических характеристик выполнялась методом логистического регрессионного анализа.

Результаты. Были определены 4 наиболее значимых фактора риска развития рестеноза: наличие сахарного диабета 2 типа, стентирование артерий малого диаметра (<2,75 мм), количество одновременно имплантированных одному пациенту стентов и повышенное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам. Была построена логистическая модель, комбинирующая выявленные показатели. ROC-анализ продемонстрировал высокую прогностическую ценность модели (площадь под ROC-кривой 0,78, p<0,001). На основании логистической модели была построена шкала для определения вероятности развития рестеноза для применения в клинической практике.

Заключение. Предложенная шкала обладает высокой предсказательной силой и проста в применении, что позволяет использовать её в клинической практике для оценки риска развития рестеноза в стентах с лекарственным покрытием.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(9):23–27
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-23-27>

Ключевые слова: стенты с лекарственным покрытием, рестеноз, ишемическая болезнь сердца, предсказание риска развития рестеноза.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; ²ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия.

Габбасов З. А.* — в.н.с., ORCID: 0000-0003-3878-2573, Мельников И. С. — м.н.с., ORCID: 0000-0001-5241-3091, Бязрова С. В. — м.н.с., ORCID: 0000-0003-0741-4372, Козлов С. Г. — с.н.с., ORCID: 0000-0001-8800-1670.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
zufargabbasov@yandex.ru

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОШ — отношение шансов, СЛП — стенты с лекарственным покрытием, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 28.06.2018

Рецензия получена 02.07.2018

Принята к публикации 11.07.2018

RISK ASSESSMENT SCORE FOR DRUG ELUTING STENT RESTENOSIS

Gabbasov Z. A.¹, Melnikov I. S.^{1,2}, Byazrova S. V.¹, Kozlov S. G.¹

Aim. To evaluate most significant risk factors of stent restenosis in coated stents, to develop a logistic model and invent prediction score of restenosis for real clinical practice application.

Material and methods. Totally, 126 patients included, age 40 to 75 y.o. with chronic coronary heart disease, who had undergone repeated coronary arteriography within 6 to 12 month after percutaneous intervention with drug eluting stents implantation. Patients were selected to 2 groups: with restenosis (n=53) and with the none (n=73). Assessment of 35 clinical, laboratory and angiographic properties was done with logistic regression analysis.

Results. There were 4 main risk factors found for restenosis risk: type 2 diabetes, low diameter of stented artery (<2,75 mm), number of simultaneously implanted stents and increased rate of neutrophil to lymphocyte numbers. A logistic model was built that combines the parameters. ROC-analysis showed high predictive value of the model (square under curve ROC 0,78, p<0,001). Based on the logistic model, a score was invented for prediction of restenosis probability for clinical practice introduction.

Conclusion. The proposed score shows high predictive power and is easy in use, that make it suitable for clinical practice in assessment of the risk of coated stents restenosis.

Russ J Cardiol. 2018;23(9):23–27
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-23-27>

Key words: drug eluting stents, restenosis, coronary heart disease, restenosis risk prediction.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Health, Moscow; ²Institute of Medical and Biological Issues of RAS, Moscow, Russia.

Gabbasov Z. A. ORCID: 0000-0003-3878-2573, Melnikov I. S. ORCID: 0000-0001-5241-3091, Byazrova S. V. ORCID: 0000-0003-0741-4372, Kozlov S. G. ORCID: 0000-0001-8800-1670.

Несмотря на значительное количество известных на данный момент предикторов развития рестеноза, их применение ограничено научными исследованиями и не входит в рутинную клиническую практику [1, 2]. Причиной этому зачастую является сложность определения, как в случае ряда биомаркеров, или высокая стоимость, как в случае определения ангио-

графических характеристик методом внутрисосудистого ультразвукового исследования или компьютерной томографии. В данной работе мы преследовали цель выявить среди рутинно определяемых в условиях клинической практики показателей наиболее значимые предикторы развития рестеноза в стентах с лекарственным покрытием (СЛП), построить логи-

стическую модель и создать на её основе удобную в практическом применении шкалу предсказания риска развития рестеноза в СЛП.

Материал и методы

С 2012 по 2015 гг в исследование было набрано 126 пациентов в возрасте от 40 до 75 лет, страдающих хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), которым была выполнена коронароангиография в период от 6 до 12 месяцев после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с имплантацией СЛП. Рестеноз в ранее имплантированном стенте диагностировался при сужении просвета на $\geq 50\%$ внутри стента или на расстоянии < 5 мм от его краев. Критериями исключения являлись старческий возраст (старше 75 лет), острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, перенесенный в течение 60 дней до включения пациента в исследование, операция шунтирования коронарных артерий в анамнезе, ранее выполнявшаяся баллонная ангиопластика, стентирование коронарных артерий голометаллическими стентами, сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, декомпенсация сердечной недостаточности, выраженное снижение фильтрационной функции почек, определяемое как уровень креатинина сыворотки крови более 150 мкмоль/л, с тяжёлой коморбидностью.

Характеристики имплантированных стентов: длина 18–33 мм, диаметр — 2,25–3,50 мм. Всем пациентам назначалась двойная антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой 100 мг в сутки и клопидогрелом 75 мг в сутки не менее чем за 5 дней до ЧКВ и антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином непосредственно во время вмешательства. За весь период наблюдения двойная антиагрегантная терапия проводилась в неизменных дозах. Всем пациентам назначалась липидснижающая терапия статинами. Иные липидснижающие препараты, антиангинальные и гипотензивные средства назначались по решению лечащего врача.

Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты были ознакомлены с целями и основными положениями исследования, дали информированное согласие на участие в исследовании.

Лабораторные исследования. Для лабораторных исследований кровь отбирали из локтевой вены в пробирки с ЭДТА. Выполнялся общий анализ крови. Для последующих исследований кровь центрифугировали при 2000 г в течение 20 минут, полученный супернатант хранили при -38° С. Уровни общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, глюкозы, креатинина, высоко-

чувствительного С-реактивного белка были измерены в плазме крови и использованы в логистическом регрессионном анализе.

Статистический анализ. Значения нормального распределения были выражены как среднее \pm стандартное отклонение (Mean \pm SD), а значения с асимметричным распределением были выражены через медиану (верхний квартиль, нижний квартиль). Для проверки гипотез, связанных с видом распределения, был применён критерий Шапиро-Уилка. Сравнение пациентов проводилось непараметрическим точным критерием Фишера или критерием Манна-Уитни для сравнения двух групп и критерием Краскела-Уоллиса ANOVA для сравнения трёх и более групп пациентов. Для проведения многофакторного логистического регрессионного анализа и выявления независимых факторов риска возникновения рестеноза использовали существенные переменные, полученные с помощью однофакторного логистического регрессионного анализа. Для оценки качества предсказательной ценности проведенного логистического анализа в прогнозировании развития рестеноза использовали показатель AUC (площадь под ROC-кривой). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ выполнялся с помощью программного пакета SPSS Statistics версии 23.0 (SPSS Inc., USA).

Результаты

Клинические и ангиографические характеристики пациентов. Всего 126 пациентам, вошедшим в исследование, было имплантировано 207 СЛП. Лекарственное покрытие было выполнено сиролimusом ($n=91$), зотаролimusом ($n=59$), эверолимусом ($n=54$) и паклитакселом ($n=3$). В зависимости от наличия рестеноза в ранее имплантированных стентах пациенты были разделены на две группы. В группу пациентов, у которых при повторной коронароангиографии был выявлен рестеноз по крайней мере в одном из ранее имплантированных стентов вошло 53 человека. В группу пациентов без рестеноза вошло 73 человека. Клинические характеристики пациентов обеих групп на момент выполнения ЧКВ со стентированием представлены в таблице 1. Пациенты обеих групп достоверно не отличались по возрасту, соотношению мужчин и женщин, курению, нарушению липидного обмена, наличию стенокардии напряжения, ранее перенесенному инфаркту миокарда, артериальной гипертензии. В группе пациентов с рестенозом было достоверно больше больных с сахарным диабетом 2 типа: 57% против 34% в группе пациентов без рестеноза ($p=0,02$).

Ангиографические характеристики пациентов на момент выполнения ЧКВ со стентированием представлены в таблице 2. Среднее число имплантированных стентов у пациентов с рестенозом соста-

Таблица 1

Клинические характеристики

Параметр	Пациенты с рестенозом (n=53)	Пациенты без рестеноза (n=73)	p
Возраст, лет	62±10	63±11	0,75
Мужчины/женщины	43 (81%)/10 (19%)	52 (71%)/21 (29%)	1,00
Инфаркт миокарда в анамнезе	30 (57%)	48 (66%)	0,35
Артериальная гипертензия	49 (92%)	70 (96%)	0,45
Гиперлипидемия	53 (100%)	70 (96%)	0,26
Курение	28 (53%)	34 (47%)	0,59
Диабет	30 (57%)	25 (34%)	0,02
Одна магистральная коронарная артерия	9 (17%)	18 (25%)	0,38
Две магистральных коронарных артерии	19 (36%)	30 (41%)	0,58
Три магистральных коронарных артерии	25 (47%)	25 (34%)	0,20

Примечание: цифры означают количество пациентов (с % от общего числа в скобках). Возраст представлен как средняя ± стандартное отклонение.

Таблица 2

Ангиографические характеристики

Параметр	Пациенты с рестенозом (n=53)	Пациенты без рестеноза (n=73)	p
Число стентов у одного пациента	1,9±0,9	1,5±0,7	0,03
Передняя нисходящая артерия	36 (68%)	41 (56%)	0,20
Огибающая артерия	13 (25%)	23 (32%)	0,43
Правая коронарная артерия	25 (47%)	31 (42%)	0,72
Бифуркационный стеноз	0 (0)	0 (0)	1,00
Окклюзия	12 (23%)	16 (22%)	1,00
Протяжённый стеноз >20 мм	29 (55%)	44 (60%)	0,59
Диаметр артерии ≤2,75 мм	29 (55%)	21 (29%)	0,01

Примечание: данные приведены в абсолютных величинах (с % от общего числа в скобках). Число имплантированных стентов представлено как средняя ± стандартное отклонение.

вило $1,9\pm 0,9$ и было достоверно выше, чем у пациентов без рестеноза, у которых среднее число имплантированных стентов составило $1,5\pm 0,7$ ($p=0,03$). Пациенты обеих групп достоверно не отличались по частоте стентирования передней межжелудочковой ветви и огибающей ветви левой коронарной артерии, правой коронарной артерий, реканализации со стентированием окклюзий коронарных артерий и стентированию протяжённых (>20 мм) стенозов. В группе с рестенозом было достоверно больше пациентов, подвергшихся стентированию артерий малого диаметра ($\leq 2,75$ мм): 55% против 29% в группе пациентов без рестеноза ($p=0,01$).

Факторы риска развития рестеноза. Методом логистического регрессионного анализа из полученных клинических, лабораторных и ангиографических показателей были выделены наиболее значимые предикторы развития рестеноза в СЛП. Ими являлись наличие сахарного диабета 2 типа с ОШ =2,50 (95% ДИ 1,21-5,18, $p=0,013$), стентирование артерий малого диаметра (<2,75 мм) с ОШ =2,99 (95% ДИ 1,43-6,28, $p=0,004$), число одномоментно имплантированных стентов у одного пациента с ОШ =1,92 (95% ДИ 1,10-3,51, $p=0,03$) и соотношение нейтрофилов к лимфоцитам с ОШ =1,5 (95% ДИ 1,2-1,8, $p=0,006$). Различия

в уровне вЧСРБ в крови пациентов с рестенозом и без рестеноза были статистически незначимыми. Важно отметить, что количество нейтрофилов и лимфоцитов, взятых по отдельности, не влияло на риск развития рестеноза. Однако сопоставление этих факторов в форме соотношения нейтрофилов к лимфоцитам позволило получить один из 4 наиболее значимых предикторов рестеноза в СЛП.

Логистическая модель и независимые предикторы рестеноза. Путём выбора лучшей комбинации независимых переменных с наивысшим предсказательным потенциалом, в логистическую модель было включено 4 параметра: количество имплантированных стентов у одного пациента с ОШ =1,48 ($p=0,032$), наличие сахарного диабета 2 типа с ОШ =2,42 ($p=0,036$), стентирование артерий малого диаметра (<2,75 мм) с ОШ =2,48 ($p=0,044$) и соотношение нейтрофилов к лимфоцитам с ОШ =4,81 ($p<0,001$) (табл. 3). При этом, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам было преобразовано в бинарный признак, который равен 1 при значении больше 1,80 и равен 0 при значении меньше или равном 1,80. Этот порог определялся по медиане отношения уровня нейтрофилов к уровню лимфоцитов в популяции пациентов с ИБС, которая равнялась 1,80 ($n=126$).

Таблица 3

Независимые предикторы рестеноза в логистическом уравнении

	b	SE	Вальд	p	ОШ	95% ДИ для ОШ	
						Нижняя	Верхняя
X1	0,394	0,184	4,574	0,032	1,483	1,033	2,127
X2	0,883	0,421	4,408	0,036	2,418	1,060	5,514
X3	0,906	0,450	4,060	0,044	2,475	1,025	5,976
X4	1,574	0,438	12,911	0,000	4,825	2,045	11,386
b0	-2,598	0,552	22,188	0,000	0,074		

Примечание: переменные: X1 — количество имплантированных стентов, X2 — наличие сахарного диабета, X3 — стентирование артерий малого диаметра, X4 — соотношение нейтрофилов к лимфоцитам >1,80.

Сокращения: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, SE — среднеквадратичная ошибка.

Таблица 4

Значения баллов, соответствующие каждому независимому предиктору в шкале риска развития рестеноза

	ОШ	b	Баллы
X1	1,5	0,39	1
X2	2,4	0,88	2
X3	2,5	0,91	2
X4	4,8	1,57	3

Примечание: переменные: X1 — количество имплантированных стентов, X2 — наличие сахарного диабета, X3 — стентирование артерий малого диаметра, X4 — соотношение нейтрофилов к лимфоцитам >1,80.

Сокращения: ОШ — отношение шансов, b — коэффициенты b1-b4 в уравнении логистической регрессии.

Таким образом, логистическое регрессионное уравнение для предсказания развития у пациента с ИБС рестеноза выглядело следующим образом:

$$Y = b_0 + b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + b_3 \cdot X_3 + b_4 \cdot X_4,$$

где: X1 — количество имплантированных стентов; X2 — наличие сахарного диабета 2 типа; X3 — стентирование артерий малого диаметра; X4 — соотношение нейтрофилов к лимфоцитам.

Значения коэффициентов b0-b4 для переменных X1-X4, ОШ и ДИ для них приведены в таблице 3. Вероятность развития рестеноза для конкретного пациента с ИБС оценивается по следующей формуле: $p = \exp(Y) / (1 + \exp(Y))$.

Для указанной логистической модели мы построили ROC-кривую. Площадь под ROC-кривой (AUC) была равна 0,78 (95% ДИ 0,67-0,84; $p < 0,001$), что говорит о её высокой предсказательной значимости.

Шкала риска развития рестеноза. Использование в реальной клинической практике таких уравнений и формул хотя и возможно, но затруднительно ввиду относительной сложности. По этой причине на их базе мы построили шкалу, которая проста в использовании и интерпретации. Значения коэффициентов

Таблица 5

Шкала риска развития рестеноза

Сумма баллов	p	Градации риска
1	0,17	низкий риск
2	0,35	
3	0,60	средний риск
4	0,80	
5	0,92	
6	0,97	высокий риск
7 и более	0,99	

Примечание: p — вероятность рестеноза.

b1-b4 являются весами, с которыми каждый независимый предиктор дает свой аддитивный вклад в логистическом регрессионном уравнении для предсказания развития у пациента с ИБС рестеноза. В соответствии с этими значениями, определялись баллы, соответствующие каждому независимому предиктору (табл. 4). Риск развития рестеноза, связанный с суммой баллов по любой комбинации имеющихся предикторов, определялся по вероятности рестеноза, вычисляемой с помощью полученного нами регрессионного уравнения. По сумме баллов наличия у конкретного пациента перечисленных в шкале предикторов его можно отнести к трем разным градациям риска: низкий, средний или высокий (табл. 5).

Обсуждение

В настоящее время описано большое количество показателей, предсказывающих развитие рестеноза после имплантации СЛП. Тем не менее, применение большинства показателей ограничено научными лабораториями, имеющими необходимые реактивы и инструменты для выполнения соответствующих исследований. Использование предикторов рестеноза в клинической практике может быть возможным в случае применения широко распространенных в клинике показателей, не требующих дополнительных исследований для их определения.

В наше исследование вошли 126 пациентов с хронической ИБС, у которых было определено более 35 показателей. Методом логистической регрессии 4 показателя были определены как наиболее значимые. К ним относятся количество одномоментно имплантированных стентов, наличие сахарного диабета 2 типа, стентирование артерий малого диаметра, повышенное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам. Все эти показатели определяются при рутинном обследовании пациента.

Стентирование артерий малого диаметра и количество имплантированных стентов являются хорошо известными предикторами рестеноза в СЛП [3, 4]. Влияние ангиографических характеристик на развитие рестеноза связано как с большей общей протя-

женностью поверхности стентов при имплантации нескольких стентов, так и с большей вероятностью таких осложнений эндоваскулярного вмешательства, как недораскрытие или мальпозиция стентов [5].

Влияние сахарного диабета на формирование рестеноза в СЛП связано с комплексными патофизиологическими процессами, которые в настоящее время ещё недостаточно полно описаны. Для сахарного диабета характерны большая интенсивность и продолжительность локального сосудистого воспаления, дисфункция эндотелия, высокие концентрации конечных продуктов гликирования, активация тромбоцитов, нарушение межклеточного сигналинга, что непосредственно влияет на формирование неointимы [6, 7]. Резистентность к инсулину при сахарном диабете также может влиять на интенсификацию развития рестеноза путём стимуляции роста клеток неointимы [8].

Повышенное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам характерно для воспалительных процессов. В последние годы в литературе появились данные, что повышенное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности [9, 10], а также развития рестеноза в СЛП [11].

Заключение

Каждый из описанных показателей в отдельности имеет статистически значимую предсказатель-

ную силу. Однако при их комбинации в логистической модели предсказательная сила значительно возрастает. Для применения комбинации предложенных показателей в рутинной клинической практике мы построили шкалу, учитывающую вклад каждого из показателей в предсказание риска развития рестеноза СЛП. Эта шкала проста в использовании и может применяться непосредственно “у постели больного”, при этом она позволяет с большой точностью прогнозировать вероятность развития рестеноза.

Ограничения исследования. Это ретроспективное исследование. Повторная коронароангиография после имплантации стентов выполнялась в основном только пациентам, госпитализированным с рецидивом стенокардии напряжения.

В настоящее время известно большое количество показателей, ассоциированных с развитием рестеноза в СЛП, поэтому вероятно наличие иных факторов, не определявшихся в данном исследовании, которые также влияют на развитие рестеноза.

В исследование вошли пациенты, которым выполнялась имплантация СЛП как первого, так и второго поколения.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Buccheri D, Piraino D, Andolina G, et al. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment. *J Thorac Dis.* 2016 Oct;8(10):E1150-E1162. doi:10.21037/jtd.2016.10.93.
- Alraies MC, Darmoch F, Tummala R, et al. Diagnosis and management challenges of in-stent restenosis in coronary arteries. *World J Cardiol.* 2017 Aug 26;9(8):640-51. doi:10.4330/wjcv.v9.i8.640.
- Stolker JM, Kennedy KF, Lindsey JB, et al. Predicting restenosis of drug-eluting stents placed in real-world clinical practice: derivation and validation of a risk model from the EVENT registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010 Aug;3(4):327-34. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.946939.
- Stone GW, Parise H, Witzencbichler B, et al. Selection criteria for drug-eluting versus bare-metal stents and the impact of routine angiographic follow-up: 2-year insights from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Nov 2;56(19):1597-604. doi:10.1016/j.jacc.2010.08.608.
- Looser PM, Kim LK, Feldman DN. In-Stent Restenosis: Pathophysiology and Treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2016 Feb;18(2):10. doi:10.1007/s11936-015-0433-7.
- Aronson D, Edelman ER. Coronary artery disease and diabetes mellitus. *Cardiol Clin.* 2014 Aug;32(3):439-55. doi:10.1016/j.ccl.2014.04.001.
- Katakami N. Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Thromb.* 2018 Jan 1;25(1):27-39. doi:10.5551/jat.RV17014.
- Uetani T, Amano T, Harada K, et al. Impact of insulin resistance on post-procedural myocardial injury and clinical outcomes in patients who underwent elective coronary interventions with drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012 Nov;5(11):1159-67. doi:10.1016/j.jcin.2012.07.008.
- Papa A, Emdin M, Passino C, et al. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta.* 2008;395:27-31. doi:10.1016/j.cca.2008.04.019.
- Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2011 Feb 1;107(3):433-8. doi:10.1016/j.amjcard.2010.09.039.
- Chavarria N. Elevated Neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with drug eluting stent restenosis. *JACC.* 2013 Mar 12;61(10):e181. doi:10.1007/s12471-016-0850-6.