### Оригинальные исследования



https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-4-268-272

# Роль бляшек, богатых липидами, в результатах имплантации стентов с лекарственным покрытием у пациентов с ишемической болезнью сердца

Мустафина Ирина Аликовна —

Аликовна к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, тел.:+79279513980, e-mail: iramust@mail.ru

#### Ишметов Владимир Шамилевич —

д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии, зав. отделением рентгенэн-доваскулярной диагностики и лечения, orcid.org/0000-0002-5527-4477

#### Павлов Валентин

Николаевич д.м.н., член-корреспондент PAH, профессор, ректор, зав. кафедрой урологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0003-2125-4897

Загидуллин Науфаль Шамилевич д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, e-mail: znaufal@mail.ru,

orcid.org/0000-0003-2386-6707

И.А. Мустафина, В.Ш. Ишметов, В.Н. Павлов, Н.Ш. Загидуллин

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3 Контакты: Мустафина Ирина Аликовна, тел.: +79279513980, e-mail: iramust@mail.ru

#### Резюме

Введение. Влияние липидного содержания атеросклеротической бляшки на результаты стентирования пораженной артерии требует уточнения. Целью данного исследования явилось изучение результатов стентирования у пациентов с бляшками, богатыми липидами, и нелипидными бляшками после имплантации стентов с лекарственным покрытием методом оптической когерентной томографии (ОКТ).

Материалы и методы. В исследование были включены 43 пациента, из которых 26 пациентов были в группе с бляшками, богатыми липидами, и 17 — в группе с нелипидными бляшками. Степень содержания липидов в бляшке была оценена с помощью ОКТ. Была рассчитана доля снимков, содержащих малаппозицию, протрузию ткани, диссекцию и тромб в соответствии с установленными критериями.

Результаты и обсуждение. В группе бляшек, богатых липидами, была выше частота сахарного диабета 2-го типа. Данные ОКТ, проведенного после ЧКВ, показали, что в группе бляшек, богатых липидами, была выше доля малаппозиции стратов и протрузий ткани. В группе бляшек, богатых липидами, по сравнению с нелипидными бляшками чаще встречался остаточный тромб.

Заключение. Бляшки, богатые липидами, ассоциированы с более частой малаппозицией, протрузией ткани и тромбом после стентирования, что свидетельствует о связи типа атеросклеротического поражения артерии и неоптимальных результатов установки стентов.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, атеросклеротическая бляшка, визуализация, оптическая когерентная томография, стенты с лекарственным покрытием, сиролимус, чрескожное коронарное вмешательство

Для цитирования: Мустафина И.А., Ишметов В.Ш., Павлов В.Н., Загидуллин Н.Ш. Роль бляшек, богатых липидами, в результатах имплантации стентов с лекарственным покрытием у пациентов с ишемической болезнью сердца. Креативная хирургия и онкология. 2018;8(4):268–272. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-4-268-272

## Role of Lipid-Rich Plaques in Outcomes of Drug-Eluting Stent Implantation in Patients with Coronary Artery Disease

Irina A. Mustafina, Vladimir Sh. Ishmetov, Valentin N. Pavlov, Naufal Sh. Zagidullin

Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation Contacts: Mustafina Irina Alikovna, e-mail: iramust@mail.ru

#### **Summary**

Introduction. The role of the lipid content of atherosclerotic plaques in outcomes of stenting is in need of further investigation. This study is aimed at assessing the outcomes in patients with lipid-rich and non-lipid-rich plaques following the drug-eluting stent (DES) implantation using the method of optical coherence tomography (OCT).

Materials and methods. The total of 43 examined patients included 26 patients in the lipid-rich plaque group and 17 in the non-lipid-rich plaque group. The characteristics of plaques were examined by OCT. The percentages of sites presenting malapposition, tissue protrusion, dissection and thrombus were calculated according to established criteria.

Results and discussion. The percentage of patients with the type 2 diabetes, the percentage of malapposition and tissue protrusion were all higher in the lipid-rich plaque group. Residual thrombus was more frequent in the lipid-rich plaque group in comparison with the non-lipid -rich plaque group.

Conclusions. Lipid-rich plaques correlate with a higher incidence of malapposition, tissue protrusion, and thrombus following the stenting procedure, thus confirming the link between the atherosclerotic lesion type and suboptimal stenting outcomes.

Keywords: myocardial ischemia, arteriosclerotic plaque, visualization, optical coherence tomography, drug-eluting stents, sirolimus, percutaneous coronary intervention

For citation: Mustafina I.A., Ishmetov V.Sh., Pavlov V.N., Zagidullin N.Sh. Role of Lipid-Rich Plaques in Outcomes of Drug-Eluting Stent Implantation in Patients with Coronary Artery Disease. Creative Surgery and Oncology. 2018;8(4):268–272. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-4-268-272

Mustafina Irina Alikovna — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, e-mail: iramust@mail.ru

Ishmetov Vladimir Shamilevich — Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Hospital Surgery, Head of the Department of Endovascular Diagnostics and Treatment, orcid.org/0000-0002-5527-4477

Pavlov Valentin
Nikolaevich —
Doctor of Medical Sciences,
Corresponding Member of the
Russian Academy of Sciences,
Rector, Head of the Department
of Urology with the Course
of Additional Professional
Education,
orcid.org/0000-0003-2125-4897

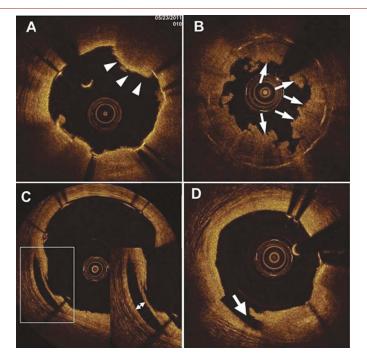
Zagidullin Naufal
Shamilevich —
Doctor of Medical Sciences,
Professor at the Department
of Propaedeutics of Internal
Disease,
e-mail: znaufal@mail.ru,
orcid.org/0000-0003-2386-6707

#### Введение

Чрезкожное коронарное вмешательство (ЧКВ) при хронической тотальной окклюзии (XTO) все еще остается областью в интервенционной кардиологии, требующей улучшений из-за высокой частоты поздних малаппозиций стента. Признано, что липидные бляшки более часто обнаруживаются при остром коронарном синдроме (ОКС), чем при стабильной стенокардии напряжения. Исследования с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) показали, что при ОКС чаще обнаруживаются неполное покрытие стента неоинтимой и малаппозиция после установки стентов с лекарственным покрытием (СЛК), чем при стенокардии напряжения. Однако влияние липидного содержания атеросклеротической бляшки на результаты стентирования пораженной артерии требует уточнения. ОКТ — метод светооптической визуализации сосудистой ткани in vivo со сверхвысокой разрешающей способностью 10-20 мкм. Целью исследования явилось изучение морфологических и клинических результатов стентирования у пациентов с бляшками, богатыми липидами, и нелипидными бляшками. Для оценки морфологических параметров бляшек перед стентированием, изучения характеристик покрытия неоинтимой после стентирования и малаппозиции стента была применена ОКТ.

#### Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» в отделении рентген-хирургических методов диагно-



**Рисунок 1.** ОКТ-изображение протрузии ткани, тромбоза стента и диссекции. (A) Протрузия ткани. (B) Белый тромб. (C) Диссекция внутри стента. (D) Краевая диссекция **Figure 1.** OCT images of tissue protrusion, stent thrombosis and dissection. (A) Tissue protrusion. (B) Pale

thrombus. (C) Intrastent dissection. (D) Marginal dissection

стики. Критериями включения являлись (1) пациенты со стабильной стенокардией напряжения или нестабильной стенокардией, нуждающиеся в коронарной реваскуляризации; (2) выраженный коронарный стеноз (>80 % по коронароангиографии); (3) диаметр сосуда от 2,5 до 4,0 мм. Критерии исключения: (1) острый и подострый инфаркт миокарда; (2) аортокоронарное шунтирование в анамнезе; (3) хроническая болезнь почек и острая почечная недостаточность; (4) выраженные поражения печени; (5) хроническая тотальная окклюзия; (6) массивный тромбоз или кальцификация сосуда. У пациентов были установлены стенты, покрытые сиролимусом. Степень содержания липидов в бляшке была оценена с помощью ОКТ. Бляшки были классифицированы в бляшки, богатые липидами (бляшки с преимущественно липидным компонентом), и нелипидные бляшки (с преимущественно фиброзным и фибрознокальцинированным компонентом) [1-3]. Перед ЧКВ пациенты получали аспирин 100 мг, клопидогрел 75 мг в течение 3 дней с последующей двойной антиагрегантной терапией в течение 1 года.

Средний диаметр сосуда (СДС) и диаметр непораженного сосуда (ДНС) были измерены с помощью компьютеризированной системы сердечно-сосудистого ангиографического анализа (CASS system, Pie Medical Instruments, Maastricht, the Netherlands). Уменьшение диаметра сосуда вычислялось как разница между начальным СДС и СДС через 6 месяцев после установки стента.

Коронарная катетеризация была выполнена трансрадиальным или трансфеморальным доступом с использованием 6F проводникового катетера. Для ОКТ визуализации была использована система ОКТ в частотной области (C7-XR OCT Intravascular Imaging System, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota). Проводниковый катетер был установлен в устье коронарных артерий и введен контраст. Сразу после этого проводилась тракция проводникового катетера по сосуду с автоматической записью ОКТ. Анализ ОКТ-снимков был выполнен с помощью программного обеспечения для анализа ОКТ снимков (LightLab Imaging). Анализ ОКТ-снимков был выполнен с интервалом 1 мм согласно ранее установленным критериям [1, 3].

Малаппозиция для сиролимус-стентов определялась, если расстояние между одним или более стратами стента до стенки сосуда было более 160 мкн [2]. Протрузия ткани определялась как выбухание ткани между стратами стента в просвет артерии [4]. Если расстояние ткани между стратами стента до наиболее выбухающей протрузии более 250 мкн, то ее определяют как пролапс ткани. С помощью ОКТ можно определить тромб как образование, прикрепленное к поверхности сосуда или флотирующее внутри него.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью программы SPSS version 20.0. Данные представлены как среднее и стандартное отклонение ( $M\pm SD$ ) или медианы и квартильных интервалов (25 и 75 %). Для анализа изначальных характеристик был использован тест хи-квадрат или точный тест

Фишера. При сравнении непарных выборок использован непарный t тест. При ненормальном распределении сравнивали выборки с использованием U-критерия Манна — Уитни. Критерием статистической достоверности был уровень р < 0.05.

#### Результаты

Клинические характеристики пациентов отображены в таблице 1. В исследование были включены 43 пациента, из которых 26 пациентов были в группе с бляшками, богатыми липидами, и 17 — в группе с нелипидными бляшками.

В группе бляшек, богатых липидами, большинство пациентов страдали сахарным диабетом 2-го типа (57,69 %), в то время как в группе с нелипидными бляшками они составили 23,53 % (p = 0,001). Другие клинические характеристики, факторы риска и распределение поражения коронарных артерий не различались между группами.

Данные ангиографии собраны в таблице 2.

В группе бляшек, богатых липидами, было установлено 33 стента, а в группе нелипидных бляшек — 21 стент. Конечный балл по шкале ТІМІ составил 3 балла в обеих группах. Не было обнаружено значимой разницы в средней длине и диаметре стентов в обеих группах.

Данные ОКТ, проведенного после ЧКВ, показали, что в группе бляшек, богатых липидами, была выше доля поперечных снимков с малаппозицией стратов (2,58 против 0,64 %, р = 0,022). Доля поперечных снимков с протрузией ткани составила 14,99 % в группе бляшек, богатых липидами, а в группе нелипидных бляшек — 6,41 % (р < 0,001). В группе бляшек, богатых липидами, по сравнению с нелипидными бляшками была больше доля снимков с тромбозом стента (3,81 против 1,07 %, р = 0,0119). Частота краевой диссекции не различалась между группами (р = 0,064). Однако частота диссекции внутри стента была выше в группе нелипидных бляшек, чем в группе бляшек, богатыми липидами (45 против 4,79 % соответственно, р < 0,001).

#### Обсуждение

СЛК имеет значительно ниже уровни рестеноза стента по сравнению с голометаллическими стентами [5, 6]. Однако существуют мнения о более высоком риске тромбоза стента после установки СЛК, так как малаппозиция и недостаточная эндотелизация стента были признаны факторами риска для тромбоза стента [7, 8]. Показано, что ОКТ способна детально визуализировать положение и покрытие стента после установки в сосуд, и ОКТ снимки сопоставимы с данными гистологии соответствующей ткани [9–11].

В исследовании частота малаппозиций была выше среди липидных бляшек (36,4 %), чем не липидных бляшек (4,8 %). Эти результаты подтверждают предыдущие исследования, в которых частота малаппозиций у пациентов с нестабильной стенокардией была выше, чем со стабильной стенокардией (33 против 4 %) [12]. ОКТисследования показали, что у стабильных пациентов

Параметр	Бляшки, бога- тые липидами	Нелипидные бляшки	P
n	26	17	
Возраст	$58,6 \pm 0,2$	59,7 ± 9,9	0,10
М/Ж, n (%)	9 (34,62) / 17 (65,38)	4 (23,53) / 13(76,47)	0,66
Стабильная стенокардия напряжения, n (%)	21 (80,77)	11 (64,71)	0,53
Нестабильная стенокардия, n (%)	5 (19,23)	6 (35,29)	0,53
Поражение коронарных артерий			
Передняя нисходящая артерия, n (%)	12 (40,00)	9 (52,94)	0,97
Огибающая артерия, n (%)	7 (23,33)	3 (17,65)	
Правая коронарная артерия, n (%)	11 (36,67)	5 (29,41)	
Факторы риска			
Курение, п (%)	13 (50,00)	7 (41,18)	0,67
Семейный анамнез, n (%)			
Артериальная гипертензия, n (%)	13 (50,00)	9 (52,94)	0,42
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	15 (57,69)	4 (23,53)	0,001
Гиперхолестеринемия, n (%)	14 (53,85)	10 (58,82)	0,82
Инфаркт миокарда в анамнезе, п (%)	3 (11,54)	5 (29,41)	0,07

**Таблица 1.** Клинические характеристики пациентов **Table 1.** Patients' clinical profiles

Параметр	Бляшки, бога- тые липидами	Нелипид- ные бляшки	Р
Начальный балл по шкале ТІМІ 0/1/2/3, %	0/0/0/100	0/0/0/100	<0,0001
Конечный балл по шкале ТІМІ 0,1,2,3, %	0/0/0/100	0/0/0/100	1,000
Стент, n (%)	33	21	
Средний диаметр стента, мм	3,01 ± 0.45	$3,00 \pm 0,41$	0,89
Средняя длина стента, мм	31,27 ± 13,11	28,67 ± 12,25	0,35
ОКТ пост-ЧКВ			
Диссекция, n (%)	9 (1,11)	2 (0,43)	0,06
Поперечные снимки с диссекцией внутри стента, п (%)	39 (4,79)	62 (13,25)	<0,001
Поперечные снимки с протрузией ткани, n (%)	122 (14,99)	30 (6,41)	<0,001
Поперечные снимки с тромбом внутри стента, n (%)	31 (3,81)	5 (1,07)	0,012
Стенты со стратами в малаппозиции, n (%)	12 (36,4)	1 (4,8)	0,002
Поперечные снимки с малаппозицией стратов, n (%)	21 (2,58)	3 (0,64)	0,022

**Таблица 2.** Данные ангиографического и ОКТ анализа **Table 2.** Angiography and OCT data analysis

чаще встречаются фиброзные бляшки, в то время как у пациентов с ОКС чаще наблюдаются липидные бляшки и/или тромбоз [12]. Липидные бляшки предрасположены к разрыву во время ЧКВ, что может привести к малаппозиции стента [13, 14], а липидный компонент бляшки был признан фактором риска для протрузии ткани при стентировании [15].

Клиническое значение малаппозиции недостаточно изучено. В нескольких исследованиях указано, что наличие малаппозиции после установки стентов с лекарственным покрытием не было ассоциировано с неблагоприятными событиями в длительном периоде наблюдения [16–18]. В то же время есть данные о связи неполной установки стента и тромбоза стента [7, 19]. В исследовании у пациентов с малаппозицией не наблюдались неблагоприятные события.

Признано, что стенты с лекарственным покрытием замедляют процесс эндотелизации сосуда. Secco и соавт. [2] показали методом ОКТ, что 10 % стентов не были покрыты неоинтимой через 6 месяцев после имлантации сиролимус-стентов. Это может повысить потенциальный риск тромботических осложнений после установки стентов.

#### Заключение

Изначальная морфология поражения артерии влияет на частоту встречаемости диссекции, протрузии, малаппозиции после имплантации стентов с лекарственным покрытием. Липидные бляшки ассоциированы с частой малаппозицией, протрузией ткани и тромбозом после стентирования. В исследовании выявлена важная патологическая связь между липидным содержимым бляшки и неоптимальными результатами установки стентов.

#### Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

#### Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

#### Список литературы / References

- 1 Xie Z., Tian J., Ma L., Du H., Dong N., Hou J., et al. Comparison of optical coherence tomography and intravascular ultrasound for evaluation of coronary lipid-rich atherosclerotic plaque progression and regression. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(12):1374–80. DOI: 10.1093/ehjci/jev104
- 2 Secco G.G., Mattesini A., Fattori R., Parisi R., Castriota F., Vercellino M., et al. Time-related changes in neointimal tissue coverage of a novel Sirolimus eluting stent: Serial observations with optical coherence tomography. Cardiovasc Revasc Med. 2016;17(1):38–43. DOI: 10.1016/j.carrev.2015.12.001
- 3 Huang X., Lv H., Wang X., Yang G., Yu B., Hou J. Neointimal coverage on acute vessel wall injuries after stenting: 6-month follow-up study. Minerva Cardioangiol. 2017;65(2):119–25. DOI: 10.23736/S0026-4725.16.04142-6
- 4 Magnus P.C., Jayne J.E., Garcia-Garcia H.M., Swart M., van Es G.A., Tijssen J., et al. Optical coherence tomography versus intravascular ultrasound in the evaluation of observer variability and reliability in the assessment of stent deployment: the OCTIVUS study. Catheter Cardiovasc Interv. 2015;86(2):229–35. DOI: 10.1002/ccd.25854
- 5 Ahn J.H., Yang J.H., Yu C.W., Kim J.S., Lee H.J., Choi R.K., et al. First-generation versus second-generation drug-eluting stents in coronary

- chronic total occlusions: two-year results of a multicenter registry. PLoS One. 2016;11(6):e0157549. DOI: 10.1371/journal.pone.0157549
- 6 Ybarra L.F., Rinfret S. Third-generation drug-cluting stents: can they be used in chronic total occlusions? Coron Artery Dis. 2017;28(5):366–8. DOI: 10.1097/MCA.000000000000510
- Waksman R., Kirtane A.J., Torguson R., Cohen D.J., Ryan T., Räber L., et al. Correlates and outcomes of late and very late drug-eluting stent thrombosis: results from DESERT (International Drug-Eluting Stent Event Registry of Thrombosis). JACC Cardiovasc Interv. 2014;7(10):1093–102. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.04.017
- 8 Kotani J., Nanto S., Ueda Y., Uematsu M., Nishino M., Miyazaki S., et al. Angioscopic findings before and after thrombus-related drugeluting stent failure. Cardiovasc Interv Ther. 2015;30(3):198–208. DOI: 10.1007/s12928-014-0301-5
- 9 Räber L., Zanchin T., Baumgartner S., Taniwaki M., Kalesan B., Moschovitis A., et al. Differential healing response attributed to culprit lesions of patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery after implantation of drug-eluting stents: an optical coherence tomography study. Int J Cardiol. 2014;173(2):259–67. DOI: 10.1016/j. ijcard.2014.02.036
- 10 Izumi D., Miyahara M., Fujimoto N., Fukuoka S., Sakai M., Dohi K., et al. Optical coherence tomography analysis of the stent strut and prediction of resolved strut malapposition at 3 months after 2nd-generation drug-eluting stent implantation. Heart Vessels. 2016;31(8):1247–56. DOI: 10.1007/s00380-015-0737-2
- 11 He C., Ma Y.L., Wang C.S., Jiang L., Zhang J.H., Yao Y., et al. Long-term outcomes of primary percutaneous coronary intervention with second-generation drug-eluting stents in ST-elevation myocardial infarction patients caused by very late stent thrombosis. Chin Med J (Engl). 2017;130(8):929–35. DOI: 10.4103/0366-6999.204111
- Yamaguchi H., Arikawa R., Takaoka J., Miyamura A., Atsuchi N., Ninomiya T., et al. Association of morphologic characteristics on optical coherence tomography and angiographic progression patterns of late restenosis after drug-eluting stent implantation. Cardiovasc Revasc Med. 2015;16(1):32–5. DOI: 10.1016/j.carrev.2014.12.005
- 13 Carrizo S., Sanchez-Recalde A., Garcia-Blas S., Moreno R. Subacute left main coronary stent thrombosis secondary to a large calcium spicule that produced stent malapposition: OCT and IVUS findings. EuroIntervention. 2015;11(7):781. DOI: 10.4244/EIJY14M10\_10
- 14 Kurisu S., Iwasaki T., Ishibashi K., Mitsuba N., Dohi Y., Kihara Y. Stent thrombosis distal to the segment showing early in-stent restenosis with everolimus-eluting stent. J Cardiol Cases. 2013;8(1):e20-e23. DOI: 10.1016/j.jccase.2013.03.003
- 15 Douglas G.R., Phani A.S., Gagnon J. Analyses and design of expansion mechanisms of balloon expandable vascular stents. J Biomech. 2014;47(6):1438–46. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2014.01.039
- 16 Wang B., Mintz G.S., Witzenbichler B., Souza C.F., Metzger D.C., Rinaldi M.J., et al. Predictors and long-term clinical impact of acute stent malapposition: an assessment of dual antiplatelet therapy with drug-eluting stents (ADAPT-DES) intravascular ultrasound substudy. J Am Heart Assoc. 2016;5(12):e004438. DOI: 10.1161/JAHA.116.004438
- 17 Waseda K., Ako J., Kume T., Fitzgerald P.J., Honda Y. Characteristics of late-acquired incomplete stent apposition: a comparison with first-generation and second-generation drug-eluting stents. J Invasive Cardiol. 2016;28(8):323–9. PMID: 26689416.
- Pracon R., Opolski M.P., Mintz G.S., Pregowski J., Kruk M., Popma J.J., et al. Serial intravascular ultrasound analysis of stent strut distribution and fracture: an integrated analysis of the taxus IV, V, and VI trials. J Invasive Cardiol. 2014;26(10):501–11. PMID: 25274860
- 19 Yamawaki M., Onuma Y., Nakano M., Muramatsu T., Nakatani S., Ishibashi Y., et al. Simultaneous occlusion of left anterior descending and left circumflex arteries by very late stent thrombosis: vascular response to drug-eluting stents assessed by intravascular ultrasound. Heart Vessels. 2015;30(6):824–9. DOI: 10.1007/s00380-014-0545-0