

**Обзоры**

© Д.С. Бубнов, Ю.Г. Матчин, 2021

**УДК 612.13:616.13.002**

## **Применение методов фракционного резерва кровотока и моментального резерва кровотока при оценке протяженных и многоуровневых поражений коронарных артерий**

**Д.С. Бубнов<sup>✉</sup>, Ю.Г. Матчин**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Москва, Российская Федерация

<sup>✉</sup> **Бубнов Дмитрий Сергеевич**, лаборант-исследователь; e-mail: bubnowdima@mail.ru  
**Матчин Юрий Георгиевич**, д-р мед. наук, гл. науч. сотр.

**Резюме**

У пациентов с ишемической болезнью сердца инвазивные методы физиологической оценки коронарных стенозов (фракционный резерв кровотока (ФРК) и моментальный резерв кровотока – МРК) признаны показателями, коррелирующими с клиническим прогнозом при единичном поражении. Однако, учитывая системный характер атеросклероза, часто встречаются диффузные и многоуровневые стенозы коронарных артерий. В таких случаях выбор оптимальной стратегии реваскуляризации зависит от определения индивидуального вклада каждого отдельного стеноза, а не только кумулятивного эффекта всех сужений, полученного в дистальной части исследуемой артерии. Тем не менее, как показала практика, обнаружение стенозов, «ответственных» за ишемию и достоверно требующих лечения, является сложной задачей у этой группы больных. Цель данной работы – рассмотрение особенностей физиологии серийных стенозов и определение преимуществ и недостатков методов ФРК и МРК при планировании стратегий реваскуляризации миокарда у пациентов с диффузным и многоуровневым поражением в реальной клинической практике.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, гемодинамика, стенозы коронарных артерий, инвазивные методы, фракционный резерв кровотока, моментальный резерв кровотока, фракционный резерв кровотока с обратной протяжкой, моментальный резерв кровотока с обратной протяжкой

**Для цитирования:** Бубнов Д.С., Матчин Ю.Г. Применение методов фракционного резерва кровотока и моментального резерва кровотока при оценке протяженных и многоуровневых поражений коронарных артерий. Эндоваскулярная хирургия. 2021; 8 (3): 245–55. DOI: 10.24183/2409-4080-2021-8-3-245-255

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.08.2021  
 Принята к печати 18.08.2021

## **Application of fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio methods in the assessment of extended and multilevel lesions of coronary arteries**

**D.S. Bubnov<sup>✉</sup>, Yu.G. Matchin**

National Medical Research Center of Cardiology, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Moscow, Russian Federation

<sup>✉</sup> **Dmitriy S. Bubnov**, Laboratory Assistant-Researcher; e-mail: bubnowdima@mail.ru  
**Yuriy G. Matchin**, Dr. Med. Sci., Chief Researcher

**Abstract**

Invasive methods of physiological assessment of coronary stenoses (fractional flow reserve – FFR and instantaneous wave-free ratio – iFR) have proven themselves well as indicators, correlating with the clinical prognosis in patients with coronary heart disease with a single lesion. However, due to the systemic nature of atherosclerosis, diffuse and multilevel stenoses of the coronary arteries are common. In such cases, the choice of the optimal revascularization strategy depends upon the determination of the individual contribution of each stenosis, but not only the cumulative effect of all lesions obtained in the distal part of the artery. As practice has shown, the identification of stenoses responsible for ischemia and reliably requiring treatment is a difficult task in this group of patients. The aim of this work is to study the physiology of serial stenoses and to determine the advantages and disadvantages of FFR and iFR methods when planning strategies for myocardial revascularization in patients with diffuse and multilevel lesions in real clinical practice.

**Keywords:** coronary artery disease, hemodynamics, coronary artery stenosis, invasive methods, fractional flow reserve, instantaneous wave-free ratio, fractional flow reserve pressure-wire pullback, instantaneous wave-free ratio pressure-wire pullback

**For citation:** Bubnov D.S., Matchin Yu.G. Application of fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio methods in the assessment of extended and multilevel lesions of coronary arteries. *Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2021; 8 (3): 245–55 (in Russ.). DOI: 10.24183/2409-4080-2021-8-3-245-255

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received August 2, 2021

Accepted August 18, 2021

## Введение

Сердечно-сосудистая патология по-прежнему в России, как и во всем мире, занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности населения [1]. В свою очередь ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения убедительно лидируют среди основных причин сердечно-сосудистой смертности, несмотря на значительный прогресс в контроле факторов риска, появлении новых лекарственных препаратов, широкое распространение хирургических и эндоваскулярных методов лечения [1–3]. Согласно действующим международным и национальным клиническим рекомендациям по лечению ИБС, наличие ишемии миокарда должно играть ключевую роль в процессе принятия решений о коронарной реваскуляризации, потому как является важным предиктором неблагоприятных клинических исходов [4–6].

Известно, что чем больше объем индуцированной ишемии миокарда, тем выше риск развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений [7–9]. По ряду причин во время проведения коронарной ангиографии (КАГ) в распоряжении врача не всегда имеются результаты предшествующих стресс-тестов или они могут быть неинформативны, а иногда и противоречить ангиографической картине. В то же время данные коронарной анатомии, полученные при КАГ, ненадежно коррелируют с функциональной значимостью поражения, а визуальная оценка степени тяжести коронарных стенозов субъективна и подвержена значительной вариабельности между исследователями, что может приводить к некорректно выбранной тактике лечения и ухудшать прогноз пациента [10–12]. Как следствие, появившийся инвазивный метод физиологической оценки коронарного кровотока, основанный на измерении трансстенотического градиента давления и валидизированный по неинвазивным маркерам ишемии, получил всеобщее признание и широкое распространение в клинической практике [13–15]. В настоящее время не вызывает сомнений, что

реваскуляризация с применением инвазивных индексов давления, отражающих физиологическую значимость стеноза, таких как фракционный резерв кровотока (ФРК; англ. fractional flow reserve – FFR) или моментальный резерв кровотока (МРК; англ. instantaneous wave-free ratio – iFR) дает клинические и прогностические преимущества по сравнению с лечением, основанном только на КАГ [16–20]. ФРК рассчитывается как отношение давления дистальнее исследуемого стеноза к давлению в аорте во время медикаментозно индуцированной максимальной гиперемии, которая достигается путем интракоронарного или внутривенного введения вазодилататоров (чаще всего аденоцина или папаверина). Измерения выполняются на протяжении всего сердечного цикла. МРК является модификацией метода ФРК и также основан на оценке отношения дистального к проксимальному коронарному давлению. Однако, в отличие от ФРК, измерения при МРК выполняются не на всем протяжении сердечного цикла, а в «безволновой» период диастолы (англ.: wave free period). Указанный период начинается по завершении первых 25% времени диастолы и заканчивается за 5 мс до конца диастолы (рис. 1). Считается, что коронарное сопротивление в «безволновой» период естественным образом минимальное, поэтому при измерении МРК не требуется дополнительного введения вазодилататора. В отсутствие данных нагрузочного теста, при степени сужения от 50 до 90% эти методы являются эталонными в определении ишемического потенциала эпикардиальных стенозов, что отражено в современных клинических рекомендациях по лечению ИБС [4–6]. Значения ФРК  $\leq 0,8$  и МРК  $\leq 0,89$  признаны независимыми предикторами высокого риска сердечно-сосудистых осложнений [21].

Методы ФРК и МРК признаны эффективными в оценке функциональной значимости единичных стенозов, однако в силу системного характера атеросклероза, особенно в группах пожилых пациентов и у больных сахарным диабетом, часто встречаются диффузные и много-

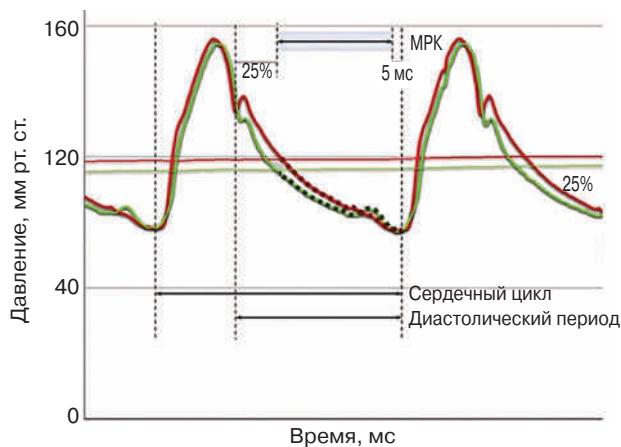


Рис. 1. Изменение давления в течение сердечного цикла. «Безволновой» период моментального резерва кровотока (МРК) относительно диастолического периода и всего сердечного цикла

уровневые поражения. В таких случаях выбор оптимальной стратегии реваскуляризации зависит от определения индивидуального вклада каждого отдельного стеноза, а не только кумулятивного эффекта всех сужений, полученного в дистальной части исследуемой артерии. Тем не менее, как показала практика, обнаружение стенозов, «ответственных» за ишемию и достоверно требующих лечения, является сложной задачей у этой группы больных.

### Коронарный кровоток и функциональная оценка стенозов индексами давления (ФРК, МРК)

Известно, что коронарный кровоток не является постоянной величиной, он изменяется для поддержания стабильного кровоснабжения в зависимости от динамических потребностей миокарда в кислороде (физическая нагрузка, психический стресс и др.). Этот компенсаторно-приспособительный феномен называется «коронарная аторегуляция». Важнейшими факторами, влияющими на изменение коронарного кровотока, служат сосудистое сопротивление и перфузионное давление. В зависимости от диаметра и структурно-функциональных характеристик на разных уровнях системы коронарного кровоснабжения эти показатели существенно отличаются. Для неизмененных эпикардиальных артерий характерно незначительное сопротивление кровотоку. Основными сосудами сопротивления являются артериолы, которые могут значительно менять свой просвет, реагируя на изменение концентрации внутримиокардиальных метаболитов, таким образом,

осуществляя метаболическую регуляцию коронарного кровотока [22]. За счет выраженного расширения микроциркуляторного русла (вазодилатация, гиперемия), снижения сосудистого сопротивления и, как следствие, повышения скорости кровотока в эпикардиальных артериях миокардиальная перфузия может увеличиваться в 3–5 раз от исходного уровня в покое [23, 24]. Считается, что в момент истинной гиперемии изменение коронарного кровотока напрямую зависит от перфузионного давления [25, 26], которое определяется как разница между давлением в аорте и конечным диастолическим давлением левого желудочка (рис. 2). В обычных условиях сердце способно поддерживать коронарный кровоток на относительно постоянном уровне (в среднем 0,7–1,0 мл/мин/г) при достаточно широкой вариации перфузионного давления (от 50 до 180 мм рт. ст.) [23]. В ситуации, когда коронарное давление падает ниже предела ауторегуляции, то есть менее 40 мм рт. ст., автоматически происходит максимальное расширение сосудов микроциркуляторной сети. В данных условиях зависимость между перфузионным давлением и объемом коронарного кровотока становится линейной, а сопротивление – минимальным и относительно постоянным [25].

Принципы количественного описания закономерностей гемодинамических процессов, отражающих изменения коронарного давления, сопротивления и объемного показателя кровотока, основаны на физическом законе гидродинамики Хагена – Пуазейля. Его формула выглядит как  $\Delta P = Q \times R$  и по сути является аналогией закона Ома для участка электрической цепи ( $U = R \times I$ ). При допущении, что сопротивление относительно постоянное ( $R_{\text{пост.}}$ ), изменение градиента давления ( $\Delta P$ ) пропорционально изменению объемной скорости кровотока ( $\Delta Q$ ), и тогда уравнение выглядит как  $\Delta P \approx \Delta Q \times R_{\text{пост.}}$  В этом случае использование давления в качестве суррогатного показателя объема кровотока позволяет измерить взаимосвязь между градиентом давления в области стеноза и объемной скоростью кровотока через него, чтобы получить гемодинамическую характеристику стеноза. Как видно, это становится возможным, если сопротивление кровотоку относительно стабильно и коронарное перфузионное давление находится в пропорциональной линейной зависимости от коронарного кровотока, что наблюдается при максимальной микрососудистой вазодилатации, а также

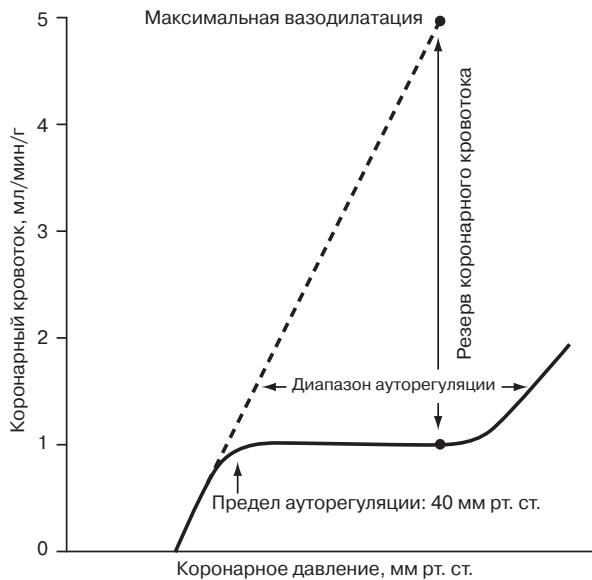


Рис. 2. Ауторегуляция коронарного кровотока. Сплошная линия – постоянный коронарный кровоток в норме, пунктирная линия – коронарный кровоток при максимальной вазодилатации пропорционален давлению. Снижение перфузионного давления ниже предела ауторегуляции ( $\approx 40$  мм рт. ст.) приводит к развитию вазодилатации и увеличению коронарного кровотока – резерв коронарного кровотока [27] с изменениями

в определенную фазу диастолы. На данных принципах базируются инвазивные методы функциональной оценки коронарных стенозов, основанные на выявлении различия в давлении в постстенотической зоне и в восходящем отделе аорты, такие как ФРК и МРК.

По данным значительного количества исследований, отмечается хорошее соответствие между значениями ФРК и МРК [28–30]. В 2017 г. были опубликованы результаты двух крупных рандомизированных многоцентровых исследований – DEFINE-FLAIR и SWEDEHEART, доказавших не меньшую эффективность стратегии коронарного вмешательства под контролем МРК по сравнению с ФРК при реваскуляризации у пациентов с пограничными сужениями [16, 17]. Сделаны выводы, что для прогноза клинических исходов МРК и ФРК можно рассматривать как альтернативные методы, позволяющие оценивать гемодинамическую значимость коронарных стенозов. В настоящее время это отражено в современных европейских [5] и национальных рекомендациях по лечению стабильной ишемической болезни сердца (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [6]. Однако до настоящего времени имеются очень ограниченные данные по использованию

ФРК и МРК при ангиографически диффузных и многоуровневых поражениях. Из работы N.G. Uren et al. известно, что дополнительное значимое сужение в одной и той же коронарной артерии будет способствовать повышению общего сопротивления кровотоку, причем независимо от того, где оно находится, выше или ниже исследуемого стеноза [31]. Степень влияния этого фактора на изменение градиента давления зависит от индивидуальных коэффициентов трения ( $f$ ) и разделения ( $s$ ) внутри артерии с множественными поражениями. Кроме того, при наличии нескольких стенозов формируются зоны турбулентности, что способствует дополнительному снижению давления в постстенотических участках.

### ФРК в оценке многоуровневых и диффузных стенозов

Метод ФРК предоставляет ценную клиническую информацию при измерении гемодинамических параметров изолированного одиночного поражения, однако процесс оценки степени тяжести отдельного стеноза в артериях с множественными сужениями трудоемок и существенно увеличивает продолжительность исследования [32]. Эндоваскулярное лечение этой группы поражений под контролем ФРК является сложной задачей, поскольку при гиперемическом кровотоке гидродинамическое взаимодействие между стенозами изменяет их относительную тяжесть, что усложняет интерпретацию результатов измерений каждого отдельного стеноза. Это создает неопределенность при установлении поражения, которое достоверно требует реваскуляризации. Дистальный стеноз, ограничивая кровоток, способствует недооценке истинной тяжести проксимального поражения, тогда как данные ФРК дистального стеноза переоценены из-за изменения кровотока в связи с присутствием проксимального стеноза. Стандартная формула  $\text{ФРК} = \text{Pd} / \text{Pa}$  при измерении в дистальной части артерии отражает суммарное гемодинамическое влияние всех стенозов, но не специфическую значимость каждого из них отдельно [32–35].

Двадцать один год назад, в попытке преодолеть эти трудности, N.H. Pijls и B. De Bruyne выработали специальные формулы для оценки состояния каждого стеноза [33, 34]. После успешной апробации на животных (беспородных собаках) им удалось показать высокую корреляцию между ФРК, прогнозируемым сложными

уравнениями, и истинным ФРК, измеренным после устранения одного из стенозов у 32 пациентов ( $r = 0,92$ ). В исследование включали больных, имеющих 2 и более стенозов в одной коронарной артерии, суживающих просвет на 50% и более и разделенных ангиографически нормальным сегментом протяженностью 20 мм и более без крупной боковой ветви. Максимальная гиперемия достигалась внутривенным введением аденоцина. Помимо дистального давления, давления в аорте (Ра) и давления между двумя стенозами (Рм) использовалось давление заклинивания коронарной артерии (Рв), в связи с чем эти формулы стали достаточно точными. Однако клиническому применению препятствует тот факт, что давление заклинивания может быть измерено только при окклюзии коронарной артерии специальным баллоном, а это является потенциальным риском интракоронарных осложнений, которые могут привести к необходимости имплантации стента независимо от результатов физиологической оценки стенозов. Авторы установили, что пренебрежение расчетом давления заклинивания приводит к существенной неточности результата, потому как отражает раздельный вклад антеградного и коллатерального кровотока в общую перфузию во время достигнутой гиперемии, что в ситуации с множественными стенозами может иметь большое значение. Следует отметить, что разработанный метод неприменим для функциональной оценки многоуровневых и диффузных поражений при наличии в исследуемой артерии крупной боковой ветви, которая способствует снижению перipherического сопротивления и изменению картины кровотока.

Для определения гемодинамической значимости множественных стенозов в клинической практике была предложена методика повторных (последовательных) измерений ФРК. На фоне длительной гиперемии выполняется обратная протяжка датчика давления от участка дистальнее всех поражений к устью исследуемой артерии (pullback-FFR). Последовательно оценивается градиент давления каждого отдельного сужения. После успешного стентирования стеноза с наиболее выраженным градиентом давления проводится повторное измерение ФРК оставшихся поражений и определяются показания для дальнейшего вмешательства.

H.L. Kim et al. сообщили результаты наблюдательного исследования, в котором оценивалась стратегия первичного ЧКВ-поражений

с наибольшим градиентом давления в артериях с множественными пограничными стенозами (степень сужения 40–70%) и общим дистальным значением ФРК  $< 0,8$  [32]. В исследование был включен 131 пациент, у которых проводилась оценка 141 коронарной артерии, из них 16 артерий имели по 3 стеноза и 125 артерий – по 2 стеноза (всего 298 стенозов). На всем протяжении исследуемого сосуда была выполнена обратная протяжка датчика ФРК с отслеживанием прироста индекса давления. Сначала стентировали стеноз, вызвавший наибольшее повышение давления, затем необходимость последующих чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) определяли с помощью повторных ФРК. В итоге ЧКВ было отложено для 182 (61,1%) из 298 поражений. В течение 1 года наблюдения (средний период  $501 \pm 311$  сут) не зарегистрировано каких-либо неблагоприятных клинических событий, связанных с отложенными вмешательствами. Однако авторы подчеркивают важность повторного измерения ФРК, потому как после выполненного первичного стентирования показатели ФРК оставшихся стенозов непрогнозируемо изменялись по сравнению с данными до ЧКВ, что было схоже с результатами, ранее описанными N.H. Pijls и B. De Bruyne [33, 34].

Реваскуляризацию по правилу так называемого большого скачка давления (англ.: “rule of big delta”), то есть первичное лечение очага с наибольшим градиентом давления, повторное измерение ФРК и ЧКВ до достижения индекса ФРК  $> 0,80$  также проводили S.J. Park et al. У 52 больных с tandemными стенозами (104 очага поражения) данная методика показала схожие результаты и ассоциировалась с хорошими клиническими исходами [35].

Этот практический подход, который не требует измерения давления заклинивания, может быть использован для того, чтобы решить, какое поражение, вероятно, будет «ответственно» за наибольшее изменение градиента давления в исследуемой артерии, однако, по мнению ряда авторов, данная методика имеет существенные ограничения [36–38]. Во-первых, остается нерешенной проблема гемодинамического взаимодействия между стенозами. Известно, что значительное снижение гиперемированного кровотока происходит всякий раз, когда наблюдается уменьшение просвета артерии  $> 50\%$ , тогда как в состоянии покоя кровоток способен сохраняться стабильным до тех пор, пока

стеноз не превысит 85–90% [23, 31]. Поэтому в условиях гиперемии несколько даже умеренных по значимости стенозов будут взаимно влиять на показатели давления. Соответственно, врач может столкнуться с ситуацией, когда после устранения поражения с наибольшим градиентом давления будет обнаружено физиологически значимое оставшееся поражение, которое, возможно, следовало реваскуляризировать с помощью коронарного шунтирования или исходно ограничиться медикаментозной тактикой лечения. Кроме того, существуют вероятность переоценки функциональной значимости стеноза (ложноположительный результат) [17]. Потенциальная причина заключается в формировании повышенной турбулентности кровотока на участке множественного последовательного поражения, что теоретически может оказывать большее влияние на гемодинамические показатели, чем повышенное сопротивление, которое обычно недооценивают. Это может приводить к стентированию функционально незначимых стенозов.

Помимо эффекта перекрестного влияния стенозов на гемодинамические показатели друг друга, методика имеет ряд практических ограничений. В первую очередь, если выполняется несколько протяжек, то для поддержания хорошей гиперемической реакции необходима длительная инфузия или повторное интракоронарное введение фармакологического препарата, что может не всегда хорошо переноситься пациентом. В качестве вазодилататора в мире чаще используется аденоzin (США, ЕС и др.), в то время как в РФ применяется папаверин. Побочные эффекты при интракоронарном введении папаверина включают чувство жара, головокружение, тошноту, а также удлинение интервала QT, способное индуцировать полиморфную желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков [13]. Если не применяются адекватные дозы вазодилататора, то результат может быть ошибочным – это второе ограничение. Кроме того, при соблюдении всех этапов измерений увеличиваются время и стоимость процедуры [16, 29, 39].

*Пошаговый протокол оценки ФРК с обратной протяжкой при многоуровневых стенозах:*

- После проведения проводника дистальнее всех стенозов определяется ФРК на фоне индуцированной по стандартной методике гиперемии. Если индекс ФРК > 0,8, эндоваскулярное лечение не проводится.

- Если общий показатель ФРК ≤ 0,8, выполняется ФРК с обратной протяжкой датчика давления на фоне длительной инфузии или повторного интракоронарного введения гиперемического препарата.

- Определяется стеноз с наибольшим скачком градиента давления.

- Проводится стентирование данного стеноза.

- Выполняется контрольная оценка ФРК и при необходимости последовательное повторение всех предыдущих этапов.

### **МРК в оценке диффузных и многоуровневых стенозов**

При использовании метода МРК для оценки гемодинамической значимости множественных стенозов предполагается, что в естественных условиях, без специально достигаемой гиперемии существует меньшее гемодинамическое взаимодействие между стенозами и преодолеваются ограничения, связанные с медикаментозно индуцируемой вазодилатацией (рис. 3). Микроциркуляторное русло, являясь ключевым регулятором коронарного кровотока, способно расширяться по мере выраженности эпикардиальных стенозов, таким образом поддерживая необходимую и постоянную перфузию миокарда [24, 29, 31]. Компенсаторное расширение микроциркуляции приводит к выраженному снижению давления дистальнее сужения артерии, поэтому допускается, что в состоянии покоя на каждый отдельный стеноз воздействует стабильная и одинаковая скорость кровотока. Предположение, что гиперемия усиливает гемодинамическое взаимодействие серийных стенозов, тогда как в состоянии покоя кровоток поддерживается на стабильном уровне, а взаимодействие между стенозами уменьшается, способствовало росту внимания к так называемым индексам покоя как показателям, которые реже оценивают ошибочно при диффузных и многоуровневых поражениях. Считается, что на базальный кровоток через интересующее поражение незначительно повлияет присутствие или удаление других стенозов той же артерии, если их степень сужения не более 90%.

Методика МРК основывается на гипотезе о том, что в определенный интервал времени сердечного цикла, называемый «безволновым» периодом, микрососудистое сопротивление, естественным образом, имеет минимальное значение за весь период сердечного цикла, а ско-

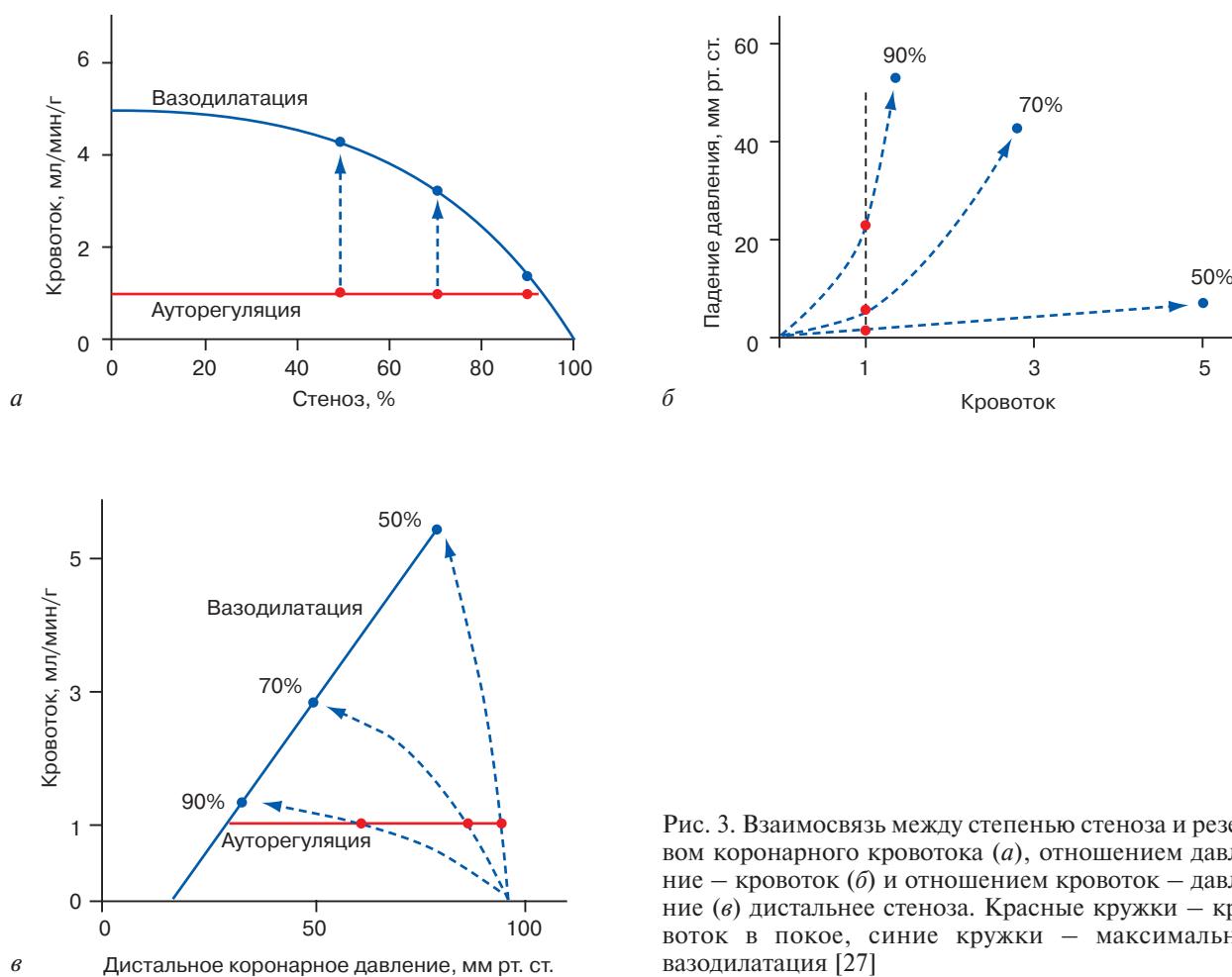


Рис. 3. Взаимосвязь между степенью стеноза и резервом коронарного кровотока (а), отношением давление – кровоток (б) и отношением кровоток – давление (в) дистальнее стеноза. Красные кружки – кровоток в покое, синие кружки – максимальная вазодилатация [27]

рость коронарного кровотока максимальна без воздействия фармакологической гиперемии [29, 39]. При расчете отношения давления дистальной части коронарной артерии ( $P_d$ ) к давлению в аорте ( $P_a$ ) в течение «безволнового» периода диастолы допускается линейная зависимость между давлением и кровотоком. Таким образом, методика МРК предусматривает использование естественных механизмов ауторегуляции, которые обеспечивают стабильность кровотока и незначительные изменения коронарной гемодинамики в артериях с множественными поражениями при достаточно широком диапазоне степени тяжести стенозов [24, 31].

В 2014 г. S.S. Nijjer et al. [40], обследовав 32 коронарных артерии (29 пациентов) с диффузными и серийными поражениями, показали, что определение МРК с обратной протяжкой (англ.: pullback-iFR) позволяет выстроить физиологическую карту градиентов давления, причем прогнозируемый МРК хорошо коррелировал с фактическим МРК после ЧКВ (среднее различие:  $0,016 \pm 0,004$ ; вероятность ошиб-

ки  $2 \pm 1\%$ ;  $r=0,97$ ,  $P<0,001$ ). Таким образом, впервые было показано, что использование МРК с обратной протяжкой в артерии с множественными стенозами может помочь клиницисту предварительно прогнозировать вероятный эффект от лечения до непосредственного выполнения ЧКВ.

Способность МРК с высокой степенью точности формировать прогноз физиологического исхода ЧКВ, также была подтверждена результатами многоцентрового регистра iFR GRADIENT [41]. У 128 пациентов (134 коронарные артерии) с tandemным или диффузным поражением на протяжении исследуемой артерии проводилась количественная оценка показателей МРК. В исследование не включали артерии со степенью сужения  $> 90\%$ , инфаркт-связанные и защищенные коронарными шунтами. После ЧКВ среднее различие между прогнозируемым и фактическим МРК составило  $0,011 \pm 0,004$  (вероятность ошибки  $1,4 \pm 0,5\%$ ) с хорошей степенью корреляции ( $r = 0,73$ ,  $p < 0,001$ ). Кроме того, методика МРК с обратной протяжкой

позволяет определять индивидуальный вклад каждого отдельного стеноза в общий МРК, что привело к изменению стратегии ЧКВ в 31% случаев по сравнению с тактикой, основанной только на данных ангиографии.

В этих исследованиях одновременная регистрация МРК с обратной протяжкой и коронарная ангиография (корегистрация МРК) была достигнута посредством визуального сопоставления оператором получаемых в реальном времени показателей кривой МРК и положения датчика давления при рентгеноскопии с предварительно выполненной ангиограммой исследуемой артерии в этой же проекции. На протяжении всего сосуда специалисты отмечали участки изменения градиента давления. Таким образом количественно оценивали вклад каждого отдельного стеноза или протяжено суженного сегмента в общий МРК. Определяя локализацию, длину и интенсивность падения давления (снижение МРК на миллиметр сосуда –  $\Delta\text{MPK} / \text{мм}$ ), формировали физиологическую карту артерий с участками, оказывающими наибольшее физиологическое воздействие. Характер изменения интенсивности  $\Delta\text{MPK}$  способствовал дифференцировке очаговых и диффузных областей снижения давления.

Существует мнение, что полученная в пилотных исследованиях [40, 41] хорошая сопоставимость результатов МРК с обратной протяжкой до и после имплантации стента согласуются с законом Ома ( $U = R \times I$ ), то есть по аналогии с участком электрической цепи общее сопротивление сосуда является суммой отдельных последовательных сопротивлений. Предполагая постоянный кровоток в покое и линейную связь давление – объем при стабильном уровне сопротивления, общий дистальный МРК можно считать суммой градиентов давления ( $\Delta\text{MPK}$ ) на каждом участке поражения. Таким образом, стентирование одного или более стенозов позволит увеличить общий показатель МРК на соответствующий  $\Delta\text{MPK}$ , вызванный данным стенозом. Хотя эта концепция может показаться интуитивно понятной и простой, предполагаемый МРК не всегда будет точным, поскольку влияние ЧКВ на коронарный кровоток может быть непрогнозируемым.

Современные технологии, использование новых математических алгоритмов позволили автоматизировать процесс синхронизации кривой обратной протяжки МРК и данных ангиографии. Кроме того, специальное программное

обеспечение дает возможность симулировать стентирование отдельных стенозов и, таким образом, прогнозировать изменение индекса МРК после процедуры.

В 2020 г. были опубликованы результаты одностороннего исследования, выполненного A. Matsuo et al. [42]: у 70 пациентов со стабильной ИБС и диффузным характером поражения было оценено состояние 70 коронарных артерий. Исследование проводилось с использованием программного обеспечения автоматической корегистрации МРК (SyncVision, Philips Corp.) (рис. 4). В результате МРК с обратной протяжкой изменил процедурное планирование реваскуляризации у каждого третьего пациента (26 (37,1%) поражений). Исходно ангиографически tandemные поражения в 22,6% случаев были переклассифицированы в физиологически локальные. Исследователи показали статистически достоверную корреляцию между прогнозируемым и фактическим МРК (среднее различие:  $0,029 \pm 0,099$ ;  $r = 0,624$ ,  $p < 0,001$ ), при том, что в большинстве случаев прогнозируемый МРК был ниже фактического, а соответствие между ними меньше, чем в предыдущих работах [40, 41]. Причина прогностической неточности остается до конца не ясной. Можно предположить расчетную погрешность программного обеспечения устройства, дистальную микроэмболизацию и неоптимальный результат стентирования. Следует отметить, что в ис-

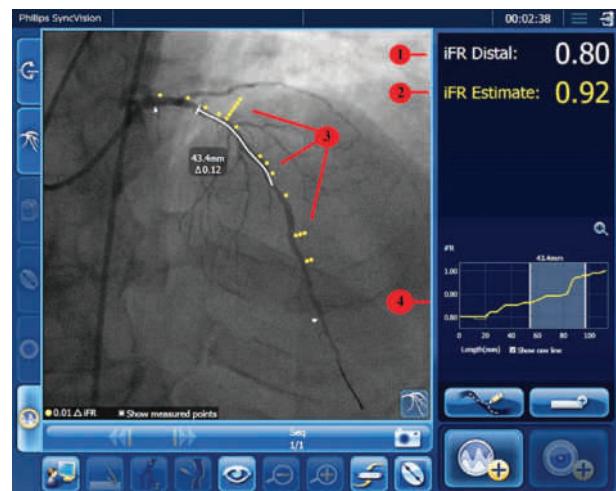


Рис. 4. Пример автоматической синхронизации данных ангиографии и МРК с обратной протяжкой (корегистрации МРК); 1 – общее значение дистального МРК; 2 – прогнозируемый индекс МРК на основании данных виртуального стентирования выбранного участка ангиограммы; 3 – физиологическая карта изменений градиента давления; 4 – график отношения индекса МРК с обратной протяжкой к времени

следовании A. Matsuo et al. [42] на усмотрение оператора ЧКВ выполнялось под контролем оптической когерентной томографии и/или внутрисосудистого ультразвукового исследования, при этом оптимальный результат не был достигнут в 15,7% случаев. Исследователями сделан вывод, что такие параметры, как частота сердечных сокращений и минимальная площадь стента, могли быть предикторами несоответствия между прогнозируемым и фактическим показателями МРК с обратной протяжкой до и после ЧКВ.

В настоящее время нет достаточного количества исследований, показывающих благоприятные клинические исходы у пациентов с многоуровневым коронарным поражением, перенесших реваскуляризацию под контролем МРК с обратной протяжкой. Хотя можно предположить, что более точное определение границ гемодинамической значимости поражения будет способствовать использованию меньшего количества стентов, а значит, снизит частоту будущих осложнений и стоимость вмешательств. По мере технического совершенствования можно ожидать повышения точности и надежности методики МРК у данной, по-настоящему сложной категории больных.

### Заключение

В настоящее время идентификация функционально значимых поражений в артериях с протяженными и многоуровневыми стенозами является сложной и до конца не решенной клинической задачей рентгенохирургических отделений. Несмотря на то что показатели, полученные инвазивными методами физиологической оценки поражений сосудов, такие как ФРК и МРК, хорошо коррелируют с клиническими исходами у пациентов с единичными поражениями, уникально сложная физиология многоуровневых и диффузных поражений коронарных артерий затрудняет их рутинное применение, особенно когда есть необходимость использования гиперемических препаратов. Гипотетическое преимущество «индексов покоя» требует дополнительных доказательств, основанных на результатах крупных проспективных рандомизированных исследований.

Использование совместной МРК-ангиографической регистрации может способствовать дальнейшему развитию персонифицированного подхода при выборе метода реваскуляризации у пациентов с множественными пора-

жениями коронарных артерий. Доступные уже ныне инновационные технические разработки, позволяющие в реальном времени совмещать внутрисосудистую визуализацию, данные физиологии и коронарной ангиографии будут способствовать улучшению результатов интервенционных вмешательств.

### Литература [References]

1. Россия в цифрах. 2020: Краткий статистический сборник. М.: Росстат; 2020: 76. [Russia in numbers. 2020: Short Statistical Compendium. Moscow; 2020: 76 (in Russ.).]
2. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П., Панченко Е.П., Комаров А.Л. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. *Кардиологический вестник*. 2015; 10 (3): 3–33. [Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Lyakishev A.A., Lupanov V.P., Panchenko E.P., Komarov A.L. et al. Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. *Bulletin of Cardiology*. 2015; 10 (3): 3–33 (in Russ.).]
3. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P., Wickramasinghe K., Rayner M., Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (42): 3232–45. Epub 2016 Aug 14. Erratum in: Eur Heart J. 2019; 40 (2): 189. DOI: 10.1093/euroheartj/ehw334
4. Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al., ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019; 40 (2): 87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394
5. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (3): 407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
6. Барбараши О.Л., Карпов Ю.А., Кащалап В.В., Бощенко А.А., Руда М.М., Акчурин Р.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. М.; 2020. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076 [Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V., Boschenko A.A., Ruda M.M., Akchurin R.S. et al. Stable coronary heart disease. Clinical guidelines. Moscow; 2020 (in Russ.). DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076]
7. Iskander S., Iskandrian A.E. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32 (1): 57–62. DOI: 10.1016/s0735-1097(98)00177-6
8. Hachamovitch R., Berman D.S., Shaw L.J., Kiat H., Cohen I., Cabico J.A. et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction [published correction appears in Circulation. 1998; 98 (2): 190]. *Circulation*. 1998; 97 (6): 535–43. DOI: 10.1161/01.cir.97.6.535
9. Shaw L.J., Berman D.S., Maron D.J., Mancini G.B., Hayes S.W., Hartigan P.M. et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008; 117 (10): 1283–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743963
10. Tonino P.A., Fearon W.F., De Bruyne B., Oldroyd K.G., Lee-Sar M.A., Ver Lee P.N. et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (25): 2816–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.096

11. Toth G., Hamilos M., Pyxaras S., Mangiacapra F., Nelis O., De Vroey F. et al. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (40): 2831–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu094
12. Curzen N., Rana O., Nicholas Z., Golledge P., Zaman A., Oldroyd K. et al. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain?: The RIPCORD study. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2014; 7 (2): 248–55. Epub 2014 Mar 18. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000978
13. Даренский Д.И., Грамович В.В., Жарова Е.А., Аншельес А.А., Сергиенко В.Б., Митрошкин М.Г. и др. Сравнение методов моментального и фракционного резервов кровотока с неинвазивными методами выявления ишемии миокарда при оценке пограничных коронарных стенозов у больных с хронической формой ишемической болезни сердца. *Кардиология.* 2017; 57 (8): 11–9. DOI: 10.18087/cardio.2017.8.10012 [Darenksiy D.I., Gramovich V.V., Zharova E.A., Ansheles A.A., Sergienko V.B., Mitroshkin M.G. et al. Comparison of diagnostic values of instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve with noninvasive methods for evaluating myocardial ischemia in assessment of the functional significance of intermediate coronary stenoses in patients with chronic ischemic heart disease. *Cardiology.* 2017; 57 (8): 11–9 (in Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2017.8.10012]
14. Watkins S., McGeoch R., Lyne J., Steedman T., Good R., McLaughlin M.J. et al. Validation of magnetic resonance myocardial perfusion imaging with fractional flow reserve for the detection of significant coronary heart disease. *Circulation.* 2009; 120 (22): 2207–13. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.872358. Epub 2009 Nov 16.
15. Hwang D., Jeon K.H., Lee J.M., Park J., Kim C.H., Tong Y. et al. Diagnostic performance of resting and hyperemic invasive physiological indices to define myocardial ischemia: validation with <sup>13</sup>N-ammonia positron emission tomography. *JACC. Cardiovasc. Interv.* 2017; 10 (8): 751–60. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.12.015. Epub 2017 Mar 29.
16. Davies J.E., Sen S., Debbi H.M., Al-Lamee R., Petracco R., Nijjer S.S. et al. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (19): 1824–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1700445
17. Götberg M., Christiansen E.H., Guðmundsdóttir I.J., Sandhall L., Danielewicz M., Jakobsen L. et al. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (19): 1813–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1616540
18. Bech G.J., De Bruyne B., Pijls N.H., de Muinck E.D., Hoornje J.C., Escaned J. et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation.* 2001; 103 (24): 2928–34. DOI: 10.1161/01.cir.103.24.2928
19. De Bruyne B., Pijls N.H., Kalesan B., Barbato E., Tonino P.A., Piroth Z. et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (11): 991–1001. DOI: 10.1056/NEJMoa1205361
20. Pijls N.H., Fearon W.F., Tonino P.A., Siebert U., Ikeno F., Bornschein B. et al.; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56 (3): 177–84. Epub 2010 May 28. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.04.012
21. Zimmermann F.M., Omerovic E., Fournier S., Kelbæk H., Johnson N.P., Rothenbühler M. et al. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: meta-analysis of individual patient data. *Eur. Heart J.* 2019; 40 (2): 180–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy812
22. Marcus M.L., Chilian W.M., Kanatsuka H., Dellperger K.C., Eastham C.L., Lamping K.G. Understanding the coronary circulation through studies at the microvascular level. *Circulation.* 1990; 82 (1): 1–7. DOI: 10.1161/01.cir.82.1.1
23. Klocke F.J. Coronary blood flow ipm man. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1976; 19 (2): 117–66. DOI: 10.1016/0033-0620(76)90020-7
24. Gould K.L., Lipscomb K., Hamilton G.W. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am. J. Cardiol.* 1974; 33 (1): 87–94. DOI: 10.1016/0002-9149(74)90743-7
25. Копылов Ф.Ю., Быкова А.А., Василевский Ю.В., Симаков С.С. Роль измерения фракционированного резерва кровотока при атеросклерозе коронарных артерий. *Терапевтический архив.* 2015; 87 (9): 106–13. DOI: 10.18087/cardio.2018.12.10164 [Kopylov F.Yu., Bykova A.A., Vasilevsky Yu.V., Simakov S.S. Role of measurement of fractional flow reserve in coronary artery atherosclerosis. *Therapeutic Archive.* 2015; 87 (9): 106–13 (in Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2018.12.10164]
26. Pijls N.H., van Son J.A., Kirkeeide R.L., De Bruyne B., Gould K.L. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation.* 1993; 87 (4): 1354–67. DOI: 10.1161/01.cir.87.4.1354
27. Mann D.L., Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O., Braunwald E. (Eds.) Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th edn; 2007.
28. Sen S., Asrress K.N., Nijjer S., Petracco R., Malik I.S., Foale R.A. et al. Diagnostic classification of the instantaneous wave-free ratio is equivalent to fractional flow reserve and is not improved with adenosine administration. Results of CLARIFY (Classification Accuracy of Pressure-Only Ratios Against Indices Using Flow Study). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61 (13): 1409–20. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.034
29. Petracco R., Al-Lamee R., Gotberg M., Sharp A., Hellig F., Nijjer S.S. et al. Real-time use of instantaneous wave-free ratio: results of the ADVISE in-practice: an international, multicenter evaluation of instantaneous wave-free ratio in clinical practice. *Am. Heart J.* 2014; 168 (5): 739–48. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.06.022. Epub 2014 Jul 21.
30. Jeremias A., Maehara A., Généreux P., Asrress K.N., Berry C., De Bruyne B. et al. Multicenter core laboratory comparison of the instantaneous wave-free ratio and resting Pd/Pa with fractional flow reserve: the RESOLVE study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (13): 1253–61. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.060
31. Uren N.G., Melin J.A., De Bruyne B., Wijns W., Baudhuin T., Camici P.G. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330 (25): 1782–8. DOI: 10.1056/NEJM199406233302503
32. Kim H.L., Koo B.K., Nam C.W., Doh J.H., Kim J.H., Yang H.M. et al. Clinical and physiological outcomes of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with serial stenoses within one coronary artery. *JACC. Cardiovasc. Interv.* 2012; 5 (10): 1013–8. DOI: 10.1016/j.jcin.2012.06.017
33. De Bruyne B., Pijls N.H., Heyndrickx G.R., Hodeige D., Kirkeeide R., Gould K.L. Pressure-derived fractional flow reserve to assess serial epicardial stenoses: theoretical basis and animal validation. *Circulation.* 2000; 101 (15): 1840–7. DOI: 10.1161/01.cir.101.15.1840
34. Pijls N.H., De Bruyne B., Bech G.J., Liistro F., Heyndrickx G.R., Bonnier H.J., Koolen J.J. Coronary pressure measurement to assess the hemodynamic significance of serial stenoses within one coronary artery: validation in humans. *Circulation.* 2000; 102 (19): 2371–7. DOI: 10.1161/01.cir.102.19.2371
35. Park S.J., Ahn J.M., Pijls N.H., De Bruyne B., Shim E.B., Kim Y.T. et al. Validation of functional state of coronary tandem lesions using computational flow dynamics. *Am. J. Cardiol.* 2012; 110 (11): 1578–84. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.07.023

36. Modi B.N., De Silva K., Rajani R., Curzen N., Perera D. Physiology-guided management of serial coronary artery disease: A review. *JAMA Cardiol.* 2018; 3 (5): 432–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.0236
37. Murray C.S.G., Siddiqui T., Keller N., Chowdhury S., Nahar T. Physiology-guided management of serial/diffuse coronary artery disease. *Curr. Cardiol. Rep.* 2019; 21 (4): 25. Published 2019 Mar 7. DOI: 10.1007/s11886-019-1105-0
38. Sezer M. New mathematical correction model in pursuit of optimal hemodynamic assessment of serial coronary artery disease: Overcoming hyperemic cross talk between coronary stenoses in series? *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7 (20): e010754. DOI: 10.1161/JAHA.118.010754
39. Sen S., Escaned J., Malik I.S., Mikhail G.W., Foale R.A., Mila R. et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59 (15): 1392–402. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.003
40. Nijjer S.S., Sen S., Petraco R., Escaned J., Echavarria-Pinto M., Broyd C. et al. Pre-angioplasty instantaneous wave-free ratio pullback provides virtual intervention and predicts hemodynamic outcome for serial lesions and diffuse coronary artery disease. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2014; 7 (12): 1386–96. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.06.015
41. Kikuta Y., Cook C.M., Sharp A.S.P., Salinas P., Kawase Y., Shiono Y. et al. Pre-angioplasty instantaneous wave-free ratio pullback predicts hemodynamic outcome in humans with coronary artery disease: Primary results of the international multicenter iFR GRADIENT Registry. *JACC. Cardiovasc. Interv.* 2018; 11 (8): 757–67. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.03.005
42. Matsuo A., Kasahara T., Ariyoshi M., Irie D., Isodono K., Tsubakimoto Y. et al. Utility of angiography-physiology coregistration maps during percutaneous coronary intervention in clinical practice. *Cardiovasc. Interv. Ther.* 2021; 36 (2): 208–18. DOI: 10.1007/s12928-020-00668-0. Epub ahead of print.