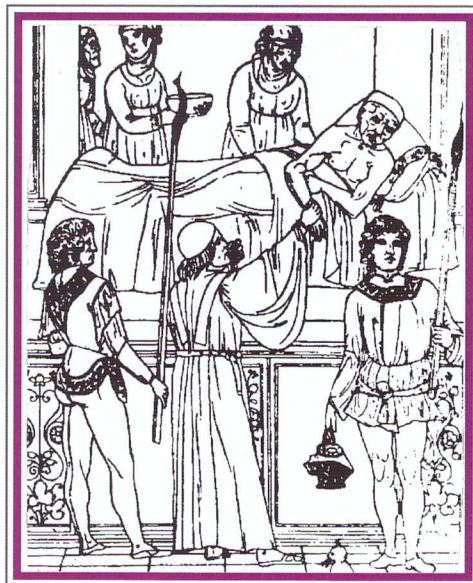




ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1923 году

ТОМ 87

№9. 2015

МЕДИА



СФЕРА

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Канторова А.Ю.

Коморбидность сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний: проблемы диагностики кардиотоксических эффектов химио- и лучевой терапии

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Фофанова Т.В., Вишня М.В., Бланкова З.Н., Михайлов Г.В., Ланкин В.З., Коновалова Г.Г., Тихазе А.К., Агеева Н.В.

Влияние волны холода на течение заболевания, гемодинамику, углеводный обмен и реологические свойства крови у кардиологических больных

Тутер Д.С., Копылов Ф.Ю., Козловская Н.Л., Демьянова К.А., Шчехокчихин Д.Ю., Шилов Е.М., Сыркин А.Л.

Поражение сердца при тромботических микроангиопатиях

Мордовский Э.А., Соловьев А.Г., Санников А.Л.

Алкогольный анамнез и фактор места наступления смерти: роль в смертности от ведущих заболеваний сердечно-сосудистой системы

Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Пушкарев Г.С., Кривоножкин Д.В., Бессонов И.С., Горбатенко Е.А.

Дилатация правого желудочка у больных ишемической болезнью сердца без инфаркта миокарда (по данным «Регистра проведенных операций коронарографии»)

Царенок С.Ю., Горбунов В.В.

Уровень остеопротегерина, трансформирующего β -фактора роста и некоторых цитокинов у женщин с ишемической болезнью сердца в сочетании с тяжелым остеопорозом

Белан О.В., Борзых О.А., Мамонтова Т.В., Кайдашев И.П.
Особенности клинической эффективности пиоглитазона в комплексной терапии у больных, страдающих бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца

Поликутина О.М., Слепынина Ю.С., Баздырев Е.Д., Каретникова В.Н., Барбараш О.Л.

Влияние хронической обструктивной болезни легких на годовой прогноз у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Искендеров Б.Г., Сисина О.Н.

Кардиоренальный прогноз у подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам больных с дисфункцией почек

* * *

Авдеев С.Н.

Подходы к терапии легочной артериальной гипертензии: роль антагониста рецепторов эндотелина бозентана

Смакотина С.А., Зелендинова А.Р., Бондарева И.Н., Бернс С.А.

Плейотропные эффекты аторвастатина у пациентов с ревматоидным артритом без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе

EDITORIAL

- 4 **Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Kantorova A.Yu.**
Comorbidity of cardiovascular diseases and cancers: Problems in the diagnosis of cardiotoxic effects of chemo- and radiation therapy

ORIGINAL ARTICLES

- 11 **Ageev F.T., Smirnova M.D., Svirida O.N., Fofanova T.V., Vitsnya M.V., Blankova Z.N., Mikhailov G.V., Lankin V.Z., Konovalova G.G., Tikhaze A.K., Ageeva N.V.**
Impact of a cold wave on disease course, hemodynamics, carbohydrate metabolism, and blood rheological properties in cardiac patients
- 17 **Tuter D.S., Kopylov F.Yu., Kozlovskaya N.L., Demyanova K.A., Shchekochikhin D.Yu., Shilov E.M., Syrkin A.L.**
Cardiac involvement in thrombotic microangiopathies
- 26 **Mordovsky E.A., Soloviev A.G., Sannikov A.L.**
Alcohol anamnesis and a death place factor: Role in mortality rates due to leading cardiovascular diseases
- 34 **Kuznetsov V.A., Yaroslavskaya E.I., Pushkarev G.S., Krinochkin D.V., Bessonov I.S., Gorbatenko E.A.**
Right ventricular dilatation in patients with coronary heart disease without myocardial infarction: According to the data of the Coronary Angiography Surgery Registry
- 39 **Tsarenok S.Yu., Gorbunov V.V.**
The levels of osteoprotegerin, transforming growth factor- β , and some cytokines in women with coronary heart disease concurrent with severe osteoporosis
- 44 **Byelan O.V., Borzykh O.A., Mamontova T.V., Kaidashev I.P.**
Clinical effectiveness of pioglitazone in the combination treatment of patients with asthma concurrent with coronary heart disease
- 52 **Polikutina O.M., Slepynina Yu.S., Bazdyrev E.D., Karetnikova V.N., Barbarach O.L.**
Impact of chronic obstructive pulmonary disease on one-year prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction
- 58 **Iskenderov B.G., Sisina O.N.**
Cardiorenal prognosis in kidney dysfunction patients undergoing cardiac surgery

* * *

64 **Avdeev S.N.**

Approaches to therapy for pulmonary hypertension: Role of the endothelin receptor antagonist bosentan

72 **Smakotina S.A., Zelendinova A.R., Bondareva I.N., Berns S.A.**

Pleiotropic effects of atorvastatin in rheumatoid arthritis patients with no history of cardiovascular diseases

ОБЗОРЫ

Осмоловская Ю.Ф., Жиров И.В., Терещенко С.Н.
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в терапии больных с хронической сердечной недостаточностью. Позиции 2015 г.

Козловская И.Л., Булкина О.С., Лопухова В.В., Чернова Н.А., Иванова О.В., Колмакова Т.Е., Карпов Ю.А.
Жара и сердечно-сосудистые заболевания (обзор эпидемиологических исследований)

Самородская И.В., Болотова Е.В., Бойцов С.А.
Профилактика ацетилсалициловой кислотой первичного инфаркта миокарда и ишемического инсульта

Олейников В.Э., Шиготарова Е.А., Кулюцин А.В., Сергаская Н.В.
Безболевая ишемия миокарда при остром коронарном синдроме

Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г.
Наследственные синдромы, ассоциированные с феохромоцитомой. Часть 1

Копылов Ф.Ю., Быкова А.А., Василевский Ю.В., Симаков С.С.
Роль измерения фракционированного резерва кровотока при атеросклерозе коронарных артерий

Тарасов Е.А., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Сандакова Е.А.
Дефицит магния и стресс: вопросы взаимосвязи, тесты для диагностики и подходы к терапии

ЛЕКЦИЯ

Титов В.Н., Рожкова Т.А., Ариповский А.В.
Последовательное становление в филогенезе функции липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности. Единый алгоритм действия гиполипидемических препаратов

ЮБИЛЕЙ

Яков Максимович Вахрушев (к 75-летию со дня рождения)

REVIEWS

77 *Osmolovskaya Yu.F., Zhirov I.V., Tereshchenko S.N.*
Mineralocorticoid receptor antagonists in the treatment of patients with chronic heart failure. Positions in 2015

84 *Kozlovskaya I.L., Bulkina O.S., Lopukhova V.V., Chernova N.A., Ivanova O.V., Kolmakova T.E., Karpov Yu.A.*
Heat and cardiovascular diseases: A review of epidemiological surveys

91 *Samorodskaya I.V., Bolotova I.V., Boytsov S.A.*
Acetylsalicylic acid for the prevention of primary myocardial infarction and ischemic stroke

97 *Oleinikov V.E., Shigotarova E.A., Kulyutsin A.V., Sergatskaya N.V.*
Silent myocardial ischemia in acute coronary syndrome

102 *Yukina M.Yu., Troshina E.A., Beltsevich D.G.*
Hereditary pheochromocytoma-associated syndromes. Part 1

106 *Kopylov F.Yu., Bykova A.A., Vasilevsky Yu.V., Simakov S.S.*
Role of measurement of fractional flow reserve in coronary artery atherosclerosis

114 *Tarasov E.A., Blinov D.V., Zimovina U.V., Sandakova E.A.*
Magnesium deficiency and stress: Issues of their relationship, diagnostic tests, and approaches to therapy

LECTURE

123 *Titov V.N., Rozhkova T.A., Aripovsky A.V.*
Consecutive formation of the functions of high-, low-density and very-low-density lipoproteins during phylogenesis. Unique algorithm of the effects of lipid-lowering drugs

ANNIVERSARY

132 Yakov Maksimovich Vakhrushev (on the occasion of the 75th anniversary of his birth)

Роль измерения фракционированного резерва кровотока при атеросклерозе коронарных артерий

Ф.Ю. КОПЫЛОВ¹, А.А. БЫКОВА¹, Ю.В. ВАСИЛЕВСКИЙ^{2, 3}, С.С. СИМАКОВ²⁻⁴

¹ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России; ²ФНБУН «Институт вычислительной математики» РАН; ³ФГАОУ ВПО «Московский физико-технический институт (государственный университет)»; ⁴ФГБУН «Институт автоматизации проектирования» РАН, Москва, Россия

Role of measurement of fractional flow reserve in coronary artery atherosclerosis

F.Yu. KOPYLOV¹, A.A. BYKOVA¹, Yu.V. VASILEVSKY^{2, 3}, S.S. SIMAKOV²⁻⁴

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Institute of Computational Mathematics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; ³Moscow Institute of Physics and Technology; Dolgoprudny, Russia; ⁴Institute of Computer Aided Design, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Аннотация

В статье рассмотрено коронарное кровообращение в условиях нормы, авторегуляция коронарного кровотока в норме и патологии. Приведены основные методы, используемые для оценки резерва коронарного кровотока у пациентов с коронарным атеросклерозом. Изложены физиологические основы определения фракционированного резерва кровотока. Проведен анализ клинических исследований, изучавших использование фракционированного резерва кровотока, у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: авторегуляция коронарного кровотока, резерв коронарного кровотока, фракционированный резерв кровотока, ишемическая болезнь сердца.

The paper considers coronary flow in health and coronary flow autoregulation in health and disease. It gives basic methods used to estimate coronary flow reserve in patients with coronary atherosclerosis. The physiological bases for determining fractional flow reserve are presented. Clinical trials investigating the use of fractional flow reserve in patients with coronary heart disease are analyzed.

Key words: coronary flow autoregulation, coronary flow reserve, fractional flow reserve, coronary heart disease.

АРК, CFR — абсолютный резерв кровотока
ДИ — доверительный интервал
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
КА — коронарные артерии
КГ — коронарография
КК — коронарный кровоток
ЛЖ — левый желудочек

МРТ — магнитно-резонансная томография
МЦР — микроциркуляторное русло
ОР — относительный риск
САД — систолическое артериальное давление
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ФРК, FFR — фракционированный резерв кровотока
ЧКВ — чрескожное вмешательство на КА
ЧСС — частота сердечных сокращений

Хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС), обусловленная стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий (КА), — одно из наиболее распространенных кардиологических заболеваний в Российской Федерации. Так, в 2010 и 2011 гг. заболеваемость ИБС в РФ составила 193,9 и 211,0 случая на 100 тыс. населения соответственно, заболеваемость стенокардией напряжения также высока и составляет 212,1 и 223,8 на 100 тыс. населения соответственно [1].

Помимо медикаментозной терапии для облегчения симптомов и улучшения прогноза жизни у этих пациентов используются различные методы реваскуляризации миокарда [2]. Одним из наиболее малоинвазивных методов реваскуляризации является

чрескожное вмешательство на КА (ЧКВ). Нередко интервенционные специалисты после проведения коронарографии (КГ) сталкиваются с проблемой оценки гемодинамической значимости выявленных стенозов КА. Современным подходом к решению этой задачи является оценка фракционированного резерва кровотока (ФРК, FFR) КА.

Коронарный кровоток (КК) в условиях нормального кровообращения. Существуют значительные различия в КК в зависимости от фазы сердечного цикла. В течение систолы увеличивается внутритканевое давление, происходит перераспределение перфузии миокарда: уменьшение в субэндокардиальном слое и увеличение в субэпикардиальном; открытие аортального клапана приводит к перекрытию устьев КА и снижает КК до минимума. В то же время систолическое сокращение приводит к уменьше-

Сведения об авторах:

Копылов Филипп Юрьевич — д.м.н., проф. каф. профилактической и неотложной кардиологии

Василевский Юрий Викторович — д.ф.-м.н., зам. дир. ИВМ РАН по науке; e-mail: vasilivs@dodo.inm.ras.ru

Симаков Сергей Сергеевич — к.ф.-м.н., доц. ФГАОУ ВПО МФТИ

Контактная информация:

Быкова Александра Александровна — н.с. лаб. электрофизиологических методов исследования в кардиологии НИО кардиологии 119991 Москва, ул. Трубевская, 8, стр. 2; тел.: +7(499)248-7914; e-mail: sashuula@yandex.ru

нию просвета сосудов микроциркуляторного русла — МЦР (артериол, капилляров и венул) и, таким образом, увеличивает венозный возврат крови, который достигает максимума во время систолы. В течение диастолы скорость КК увеличивается, появляется внутритканевой градиент кровотока в сторону сосудов субэндокардиального слоя. В то же время венозный возврат значительно снижается (рис. 1).

В отличие от многих других сосудистых бассейнов доставка кислорода к миокарду в покое достигает значений, близких к максимальным [4]. Возможность увеличить доставку кислорода в виде увеличения КК ограничена в условиях активации симпатической части вегетативной нервной системы и субэндокардиальной ишемии. Потребность миокарда в кислороде определяется следующими важнейшими параметрами: частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление и сократимость левого желудочка (ЛЖ). Увеличение любого из этих параметров в 2 раза увеличивает потребность в кислороде, которая может быть обеспечена увеличением КК приблизительно на 50%.

Авторегуляция КК. Для удовлетворения потребности миокарда в кислороде КК остается постоянным, несмотря на широкий диапазон разницы давления между КА и аортой. Этот феномен получил название авторегуляции (рис. 2). Когда давление в КА достигает нижнего предела авторегуляции, резистивные сосуды коронарного русла максимально расширяются и кровоток становится зависимым лишь от давления, что приводит к ишемии субэндокардиального слоя миокарда. Скорость КК в условиях нормальной гемодинамики составляет 0,7–1,0 мл/мин/г, но этот показатель может увеличиться в 4–5 раз при вазодилатации [5]. Эта способность к увеличению кровотока в ответ на фармакологическую вазодилатацию получила название «резерв КК». Кровоток в сердце при максимально расширенных сосудах зависит только от давления в КА. Максимальная перфузия и резерв КК снижаются при уменьшении продолжительности диастолы (тахикардия) и увеличении преднагрузки на сердце. Коронарный резерв также снижается при любом состоянии, которое увеличивает кровоток в покое, включая увеличение ключевых параметров, определяющих потребность миокарда в кислороде (систолическое артериальное давление — САД, частота

сердечных сокращений — ЧСС, сократимость ЛЖ), и состояниях, сопровождающихся снижением доставки кислорода (анемия, гипоксия). Эти состояния могут привести к развитию субэндокардиальной ишемии при нормальных КА. Показано, что авторегуляция КК происходит до нижнего лимита среднего давления в КА, который составляет 40 мм рт.ст. Такое давление регистрируется у лиц без симптомов ишемии дистального хронического окклюзии КА, возрастает при тахикардии вследствие увеличения потребности в кровотоке и уменьшения времени перфузии миокарда.

Оценка стенозов КА. Физиологическая оценка тяжести стенозов КА — важнейший компонент в лечении пациентов с хронической ИБС [7]. Атеросклеротическое поражение КА повышает их резистентность и снижает максимальную перфузию миокарда. У многих пациентов причиной ишемии миокарда служит патология МЦР. Таким образом, определение роли стеноза КА и разделение патологии проводных сосудов (КА) и патологии резистивных сосудов (МЦР) необходимо для определения тактики лечения больных с хронической ИБС. Для этого оценивают КК и давление в постстенотическом сегменте, используя интракоронарные датчики [8].

В норме КА способны обеспечивать значительное увеличение КК, не снижая интракоронарного давления. Это функция значительно изменяется при атеросклерозе, когда резистентность КА преобладает над МЦР. Таким образом, этот единственный компонент резистентности КА увеличивается пропорционально тяжести стеноза и значительно ограничивает максимальную перфузию миокарда.

Для простейшей оценки тяжести стеноза, снижения давления и кровотока в суженном сегменте предложена упрощенная гемодинамическая модель снижения давления. Хотя данная модель хорошо изучена в исследованиях на животных и человеке, необходимо отметить, что в ней не учитываются такие явления, как диффузный атеросклероз и факторы риска, которые могут влиять на резистентность МЦР. На рис. 3 суммированы главные параметры, определяющие снижение давления в постстенотическом сегменте.

Общее снижение давления в постстенотическом сегменте обусловлено такими гидродинамическими факторами, как потеря давления вязкой жидкости в суженном сегменте и потеря давления при внезапном расширении русла, порождающем вихреобразование. Отношение между снижением давления и скоростью кровотока для стенозов, сужающих просвет на 30–90%, может быть описано законом Бернулли.

Так как максимальная перфузия миокарда определяется давлением в постстенотическом сегменте, необходимо оценивать гемодинамику этого сегмента в контексте авторегуляции КК. Влияние стеноза (в зависимости от его степени) на кровоток в покое и после фармакологической вазодилатации представлены на рис. 4. Благодаря авторегуляции кровотока сохраняется постоянным вне зависимости от тяжести стеноза и, таким образом, кровоток в покое не отражает действительной тяжести стеноза. В то же время кровоток при максимальной вазодилатации значительно более чувствительный показатель тяжести стеноза. При нормальном состоянии коронарного русла при максимальной вазодилатации кровоток увеличивается в 5 раз. Как показано на рис. 4, при стенозах менее 50% отсутствуют клинически значимое снижение давления и нарушения максимальной перфузии миокарда. Когда же степень стеноза превышает 50%, нелинейная кривая, отражающая зависимость кровотока от давления, становится значительно круче, так как снижение давления увеличивается при утяжелении стеноза. Так как сниженное давление в постстенотическом сегменте является главным фактором, влияющим на перфузию, кровоток при максимальной вазодилатации (резерв кровотока), снижается. Критические стенозы (при которых резерв кровотока исчерпывается в состоянии покоя) возникают при сужении просвета артерии более чем на 90%.

Способы оценки резерва кровотока. С развитием технологий стало возможно транскатетерное измерение внутрикоронарного давления и скорости кровотока; кроме того, появились неинвазивные методики для оценки перфузии миокарда с помощью по-

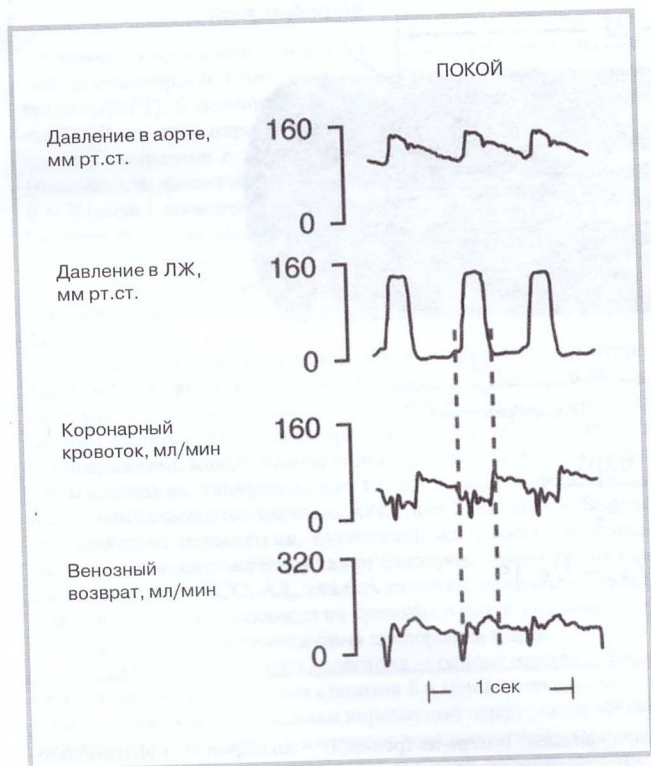


Рис. 1. Фазы КК и венозного возврата (по [3] с изменением).

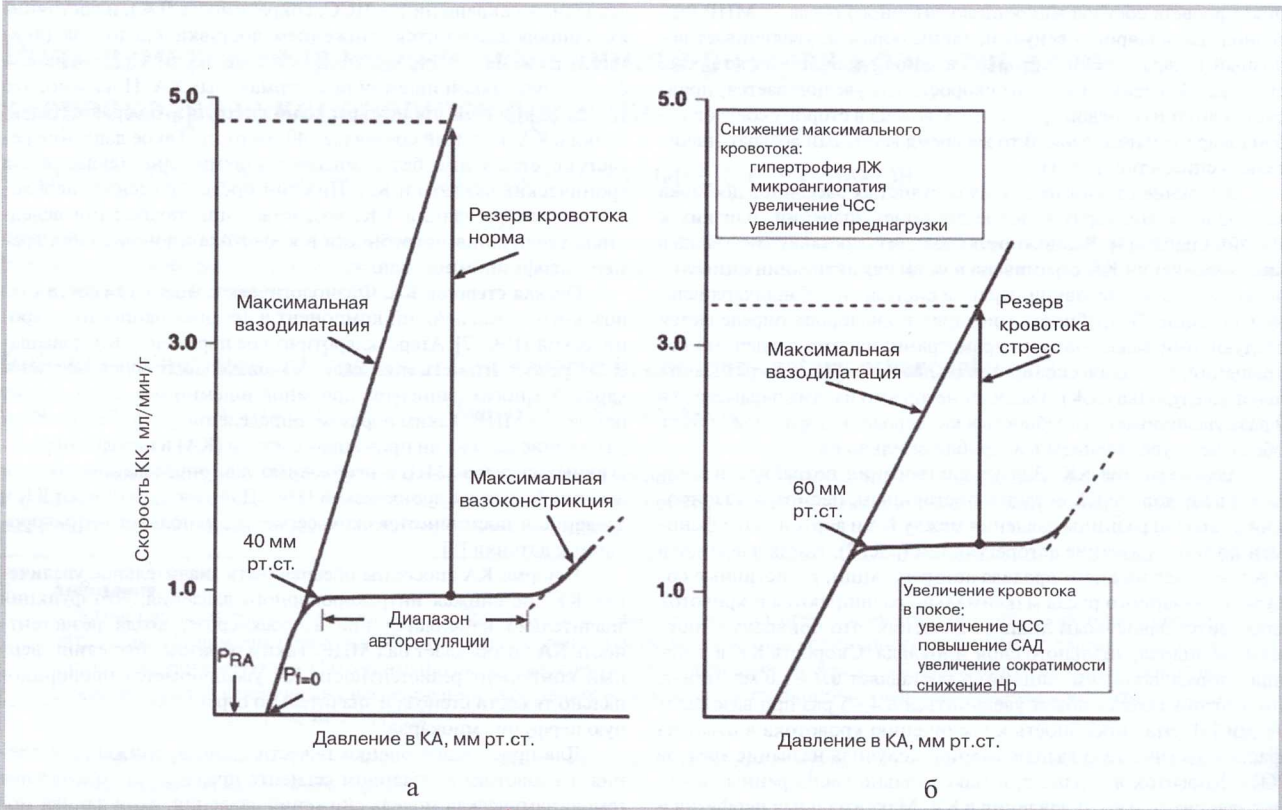


Рис. 2. Авторегуляция КК в покое (норма; а) и при стрессе (б).
PRA — давление в правом предсердии; Pf=0 — нулевое давление авторегуляции (по [6] с изменениями).

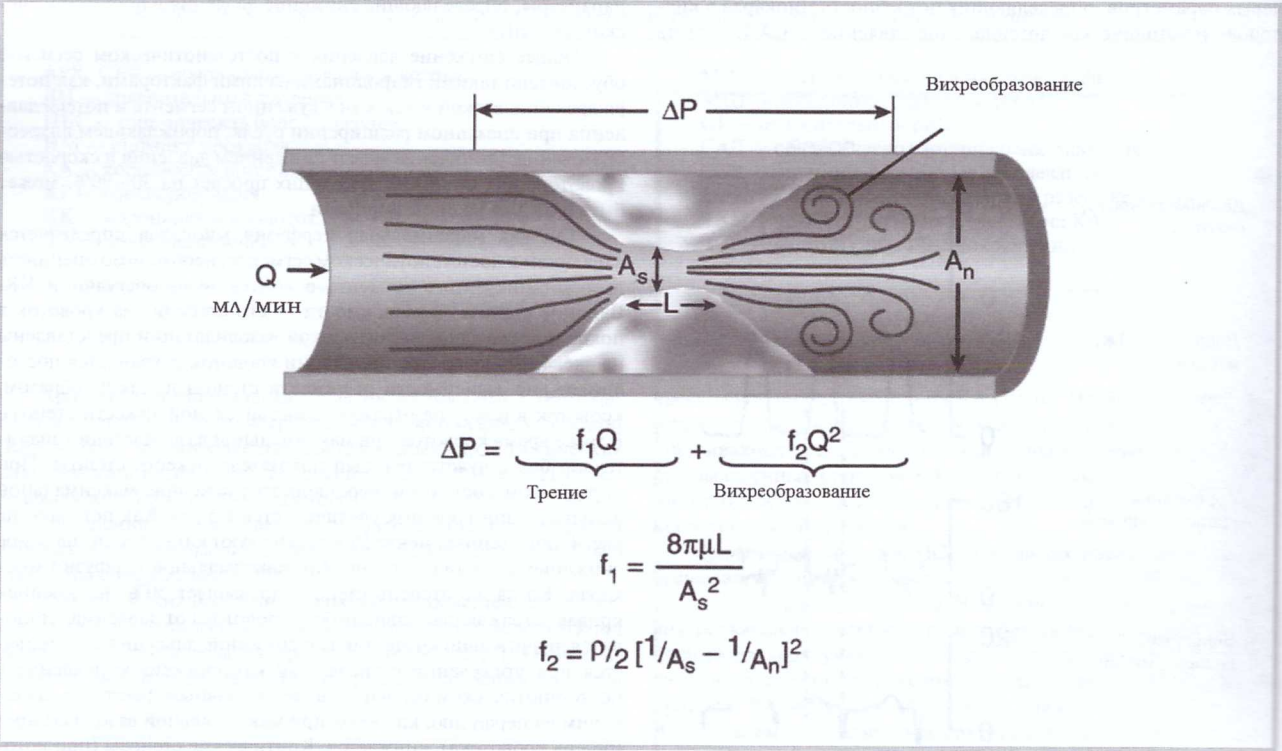


Рис. 3. Упрощенная модель стеноза в КА (по [6] с изменениями).
An — площадь не пораженного сегмента; As — площадь стеноза; f1 — коэффициент потерь на трение; f2 — коэффициент вихреобразования; L — длина стеноза; μ — вязкость крови; ρ — плотность крови; ΔP — падение давления; Q — кровоток.

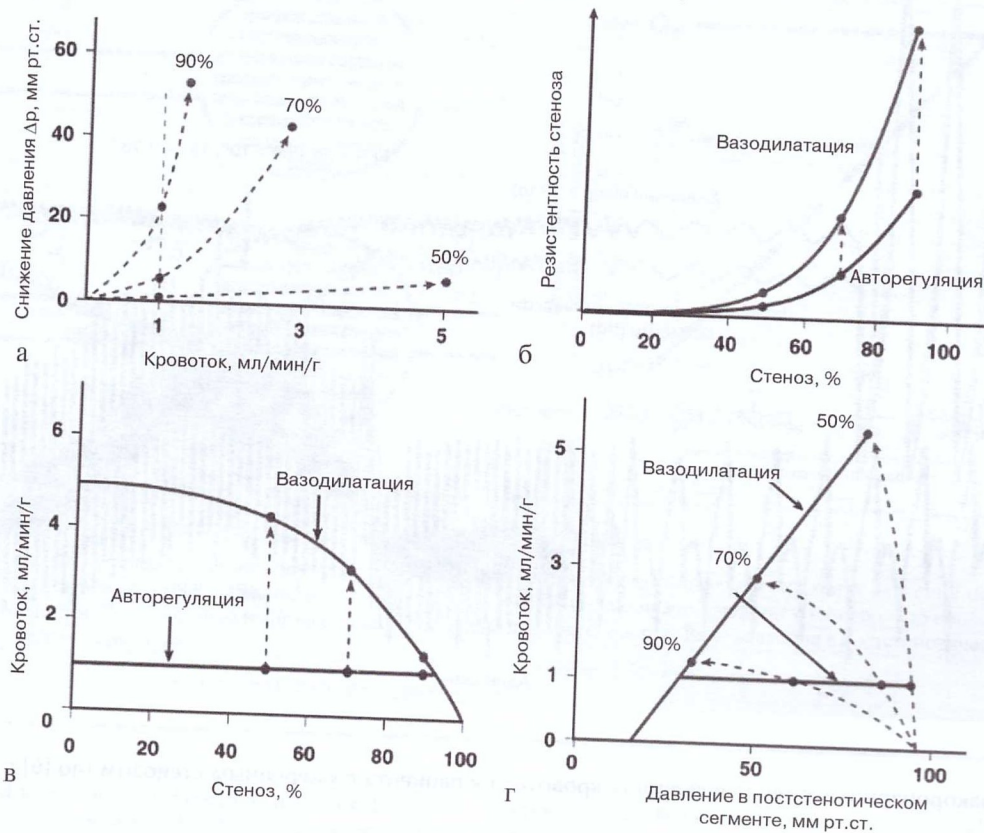


Рис. 4. Взаимосвязь степени стеноза и КК (по [6] с изменениями).

зитронно-эмиссионной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ). С помощью этих методик выяснено, что патология МЦР зачастую определяет функциональную значимость стенозов у пациентов с хронической ИБС. Кроме того, открыта возможность изолированной патологии МЦР при нормальных КА. В связи с этим нередко требуется комплексный подход, чтобы определить, чем вызвано снижение перфузии миокарда: тяжестью стеноза или патологией МЦР. Для определения резерва КК в настоящее время используются 3 основных методики: абсолютный резерв кровотока (АРК), относительный резерв кровотока и ФРК (рис. 5).

АРК — это отношение скорости в максимально дилатированных КА к скорости в покое. В норме это показатель должен составлять 4–5. Скорость кровотока может быть измерена с помощью внутрисосудистого ультразвукового датчика или методом термодилуции; максимальная вазодилатация достигается введением аденозина, папаверина или дилипидамола. Клиническими значимыми считаются значения АРК ниже 2 [9]. Этот метод имеет множество недостатков, важнейший из которых — зависимость получаемого значения как от факторов, влияющих на максимальный КК (ЧСС, АД, тяжесть стеноза, микроангиопатия), так и от факторов, влияющих на кровоток в покое (уровень гемоглобина, насыщение гемоглобина кислородом и др.).

Относительный резерв кровотока — основа идентификации гемодинамически значимых стенозов КА при использовании радиологических методов оценки коронарной перфузии. Для определения этого показателя сравнивают локальную перфузию (на 1 г миокарда) при максимальной вазодилатации или при нагрузке в зоне ишемии с перфузией в нормальных участках. В связи с таким методом расчета возникают существенные ограничения этой

техники: так, для расчета показателя обязательно нужен сегмент ЛЖ с нормальной перфузией [9]. Таким образом, использование метода при многососудистом поражении коронарного русла или при диффузной гипокинезии миокарда вследствие микроангиопатии невозможно. Кроме того, для измерения показателя требуется значительное различие в резерве кровотока между участками. В настоящее время отсутствуют проспективные исследования, доказывающие прогностическую значимость этого показателя у пациентов с ИБС.

ФРК (FFR). ФРК определяется как отношение максимального кровотока в суженной артерии к максимальному кровотоку в этом же сосуде без стеноза. Иными словами, максимальный кровоток в суженной артерии рассматривается как доля от максимального кровотока в этом же сосуде без стеноза. Впервые этот показатель предложили измерять в начале 90-х годов XX века N. Pijls и B. De Bruyne [10, 11]. Таким образом, ФРК является отношением скоростей кровотока, которое также можно выразить как отношение давления.

$FFR = Pd/Pa$, где Pa — давление в аорте, а Pd давление в постстенотическом участке, измеренное при максимальной вазодилатации (рис. 6).

В норме ФРК должно быть равным 1 у всех пациентов и во всех КА. При исследованиях у человека показано, что АД и ЧСС не влияют на этот показатель [12]. Доказано также, что ФРК обладает достаточной воспроизводимостью. Кроме того, ФРК в отличие от АРК не зависит от пола и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний — ССЗ (артериальная гипертония и сахарный диабет).

Пороговая величина ФРК степени ишемии миокарда определена в клинических исследованиях при сравнении с инвазивными нагрузочными тестами. $FFR < 0,75$ достоверно ассоци-

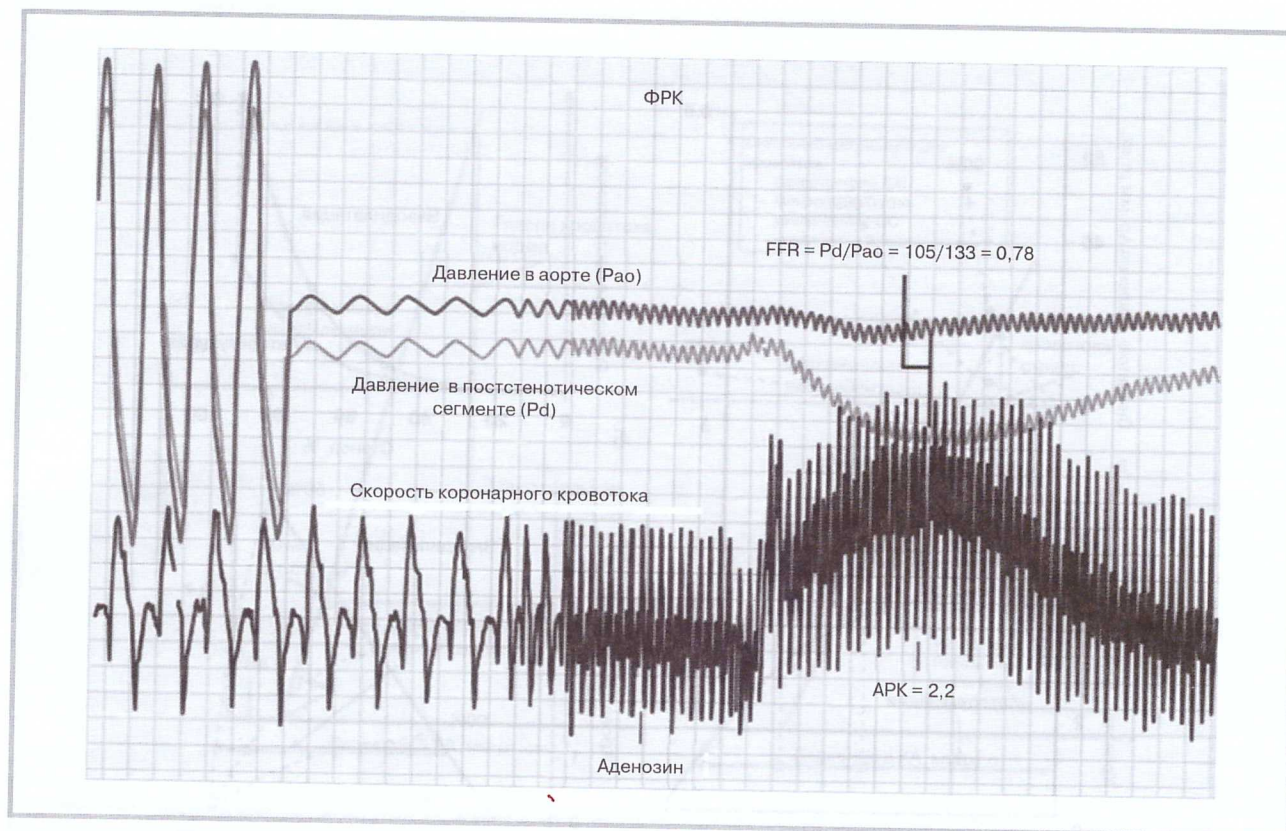


Рис. 5. Интракоронарное давление и скорость кровотока у пациента с умеренным стенозом (по [6] с изменениями).

ировано с индуцированной стрессом ишемией миокарда (специфичность 100%, диагностическая ценность положительного результата теста 100%, диагностическая ценность отрицательного результата теста 88%). При этом при ФРК $>0,80$ у большинства пациентов отсутствует индуцированная стрессом ишемия (чувствительность 90%) [13]. В настоящее время рекомендовано использовать в качестве пороговой величины ФРК $<0,80$ [2].

Технические аспекты измерения ФРК. Для проведения исследования необходимы специальные проводники, с помощью которых можно измерять давление в КА и аорте. Специально разработанное программное обеспечение позволяет рассчитывать ФРК непосредственно при проведении КГ. Для исключения вазоконстрикции перед измерением ФРК интракоронарно болюсно вводят нитраты. Для максимальной вазодилатации используют папаверин (интракоронарно) или аденозин (интракоронарно или внутривенно) [14].

Оценка ФРК может быть выполнена неинвазивно с помощью математического моделирования на основе данных МРТ. Существующие способы основаны на трехмерном моделировании тока крови на локальном участке исследуемого сосуда коронарного русла [15, 16]. Как правило, рассматриваются модели с жесткими стенками и граничными условиями далекими от реальной ситуации у пациента. Новые численные методики персонализированной виртуальной оценки ФРК с помощью одномерных моделей кровотока типа [17] или гибридного подхода, объединяющего модели одномерного течения в сосудистой сети и локально трехмерного течения [18, 19] позволяют не только значительно улучшить точность для выбранного сосуда, но и провести оценку ФРК при множественном поражении/ремоделировании сосудистой сети. Методика моделирования и персонализированной оценки кровотока с помощью одномерных моделей успешно использовалась [20].

Согласно рекомендациям по реваскуляризации миокарда 2014 г. измерение ФРК нашло свое место для определения пока-

заний к реваскуляризации в отсутствие нагрузочного теста перед проведением КГ. Кроме того, метод имеет большое значение при множественном поражении коронарного русла. В исследованиях неоднократно показывалось, что часть стенозов, ангиографически подходящих для стентирования, не имеет реального гемодинамического значения. В то же время некоторые стенозы могут быть недооценены ни при КГ, ни при неинвазивных методах исследования.

Клинические исследования, посвященные использованию ФРК для определения тактики лечения у больных с коронарным атеросклерозом. Начало в изучении фракционированного резерва КК у больных со стабильной ИБС положило исследование DEFER [21]. В исследование были включены 325 пациентов, направленных на ЧКВ, которым при КГ определяли ФРК. При ФРК $\geq 0,75$ пациентов рандомизировали либо в группу выполнения ЧКВ ($n=90$), либо в группу отложенного вмешательства ($n=91$). При ФРК $<0,75$ выполнялось запланированное вмешательство (группа контроля, $n=144$). Пациенты наблюдались в течение 5 лет. В качестве основного оцениваемого комбинированного исхода («первичной конечной точки») рассматривали совокупность общей смертности, частоты развития инфаркта миокарда (ИМ), аортокоронарного шунтирования или ЧКВ в течение последующих после рандомизации 2 лет. Частота возникновения комбинированного исхода не различалась между группами отложенного и выполненного ЧКВ ($p=0,52$), в то же время у пациентов контрольной группы такой исход наступал достоверно чаще ($p=0,03$). Кумулятивная частота смерти от ССЗ и ИМ среди пациентов отсроченного ЧКВ, выполненного ЧКВ и группы контроля составила 3,3, 7,9 и 15,7% соответственно (для различий между отсроченным ЧКВ и выполненным $p=0,21$; для различий между группой контроля и двух групп ЧКВ $p=0,003$). При этом доля пациентов, не предъявлявших жалобы на боли в грудной клетке, оказалась одинаковой во всех группах на протяжении всего периода наблюдения. Главным выводом стало открытие того, что

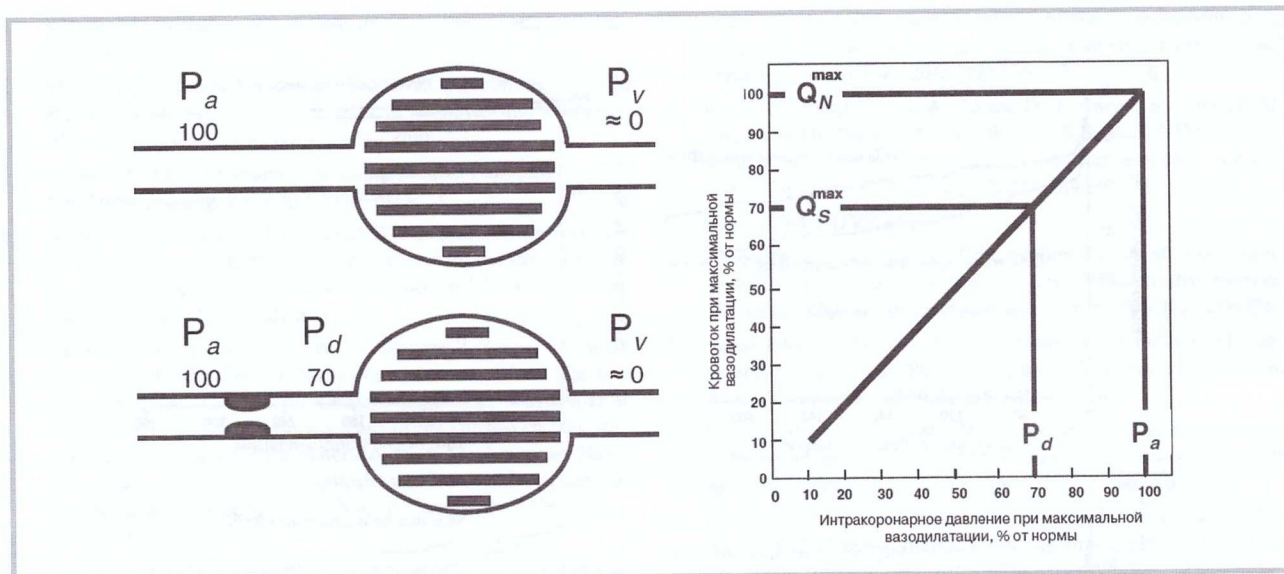


Рис. 6. Измерение ФРК, N. Pijls и соавт. в модификации [10].

а — сосуд без стеноза (штриховка) и тот же сосуд со стенозом (сплошная линия), вызывающим снижение давления на 30 мм рт.ст. в постстенотическом сегменте при максимальной вазодилатации; б — соотношение между давлением и скоростью кровотока при максимальной вазодилатации. P_a — давление в нормальном сосуде равно давлению в аорте; P_d — давление в постстенотическом сегменте; P_v — центральное венозное давление.

риск развития ИМ и смерти от ССЗ среди пациентов с физиологически незначимыми стенозами КА (ФРК $\geq 0,75$) менее 1% в год и не уменьшается после ЧКВ.

Следующим этапом в исследовании ФРК стало проспективное многоцентровое рандомизированное клиническое исследование FAME, сравнивающее две тактики лечения пациентов с многососудистым поражением: ЧКВ на основе данных ангиографии и ЧКВ только тех стенозов, физиологическая значимость которых доказана с помощью ФРК [22]. В исследование включили 1005 пациентов с множественным поражением коронарного русла. Пациентов рандомизировали на 2 группы: в 1-й группе выполнялось ЧКВ согласно анатомической тяжести стенозов КА ($n=496$), во 2-й оценивали физиологическую значимость стенозов с помощью определения ФРК, при ФРК $< 0,80$ проводили ЧКВ ($n=509$). В дальнейшем пациентов наблюдали в течение 1 года. Необходимо отметить, что в исследовании использовали только стенты с лекарственным покрытием. Основным оцениваемым комбинированным исходом являлась комбинация общей смертности, частоты развития ИМ и частоты повторных реваскуляризации. Общая смертность через 1 год не различалась между группами ($p=0,19$). Комбинированный исход (смерть, ИМ, повторные реваскуляризации) достоверно чаще развивался в группе ЧКВ, на основе ангиографического определения тяжести стеноза ($p=0,002$). У пациентов из группы ЧКВ после определения ФРК реже развивались ИМ ($p=0,07$) и достоверно реже ($p=0,04$) наступала смерть, ИМ (рис. 7). Кроме того, показано, что такая тактика дает экономическую эффективность, при том же профиле безопасности, что и ЧКВ, основанное на данных ангиографии.

При дальнейшем наблюдении (2 года) [23] различие между группами по основному комбинированному исходу (смерть, ИМ и повторные реваскуляризации) исчезало ($p=0,08$). Достоверным оставалось лишь различие по дополнительному комбинированному исходу (смерть, ИМ; $p=0,02$). Исследователи также отмечали, что в группе пациентов, у которых измерялся ФРК, при значении ФРК $> 0,80$ частота развития ИМ за 2 года составляла 0,2%, а частота повторных реваскуляризации — 3,2%.

Данные исследования FAME послужили основой для проведения исследования FAME-2 [24], в котором сравнивались 2

тактики лечения больных со стабильной ИБС: ЧКВ, после определения физиологической значимости выявленных стенозов (ФРК) или максимальная медикаментозная терапия. В исследование включили 1220 пациентов со стабильной стенокардией напряжения или с немой ишемией миокарда (с документированной индуцированной стрессом ишемией), всем пациентам выполнили КГ и измерение ФРК. Пациентов с гемодинамически незначимыми стенозами (ФРК $> 0,80$) не рандомизировали для дальнейшего участия в исследовании, а включили в регистр ($n=166$). Пациентов с гемодинамически значимыми стенозами (ФРК $< 0,80$) рандомизировали либо в группу ЧКВ физиологически значимых поражений КА с последующей оптимальной медикаментозной терапией ($n=447$), либо в группу максимальной медикаментозной терапии ($n=441$). При выполнении ЧКВ использовали только стенты с лекарственным покрытием второго поколения. Планировалось наблюдать пациентов в течение 5 лет, однако исследование было остановлено досрочно. В связи с этим средний срок наблюдения составил 1 год. Основным оцениваемым комбинированным исходом включал смерть, нефатальный ИМ или незапланированную госпитализацию с последующей реваскуляризацией.

Среди пациентов, рандомизированных в группу ЧКВ, относительный риск (ОР) развития основного комбинированного исхода (смерть, нефатальный ИМ, экстренная реваскуляризация) составил 0,32 (при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,19 до 1,53; $p<0,001$) по сравнению с таковым у пациентов из группы максимальной медикаментозной терапии. ОР развития основного комбинированного исхода у пациентов из группы максимальной медикаментозной терапии по сравнению с пациентами из регистра был значительно выше — 4,32 (при 95% ДИ от 1,75 до 10,66; $p=0,001$). Достоверных различий по частоте развития основного комбинированного исхода между пациентами из группы ЧКВ и регистра не было: ОР 1,29 (при 95% ДИ от 0,49 до 3,39; $p=0,61$).

Столь выраженное различие достигалось посредством значительно меньшего ОР экстренных реваскуляризаций у пациентов из группы ЧКВ (0,13 при 95% ДИ от 0,06 до 0,30; $p<0,001$) по сравнению с больными из группы максимальной медикаментоз-

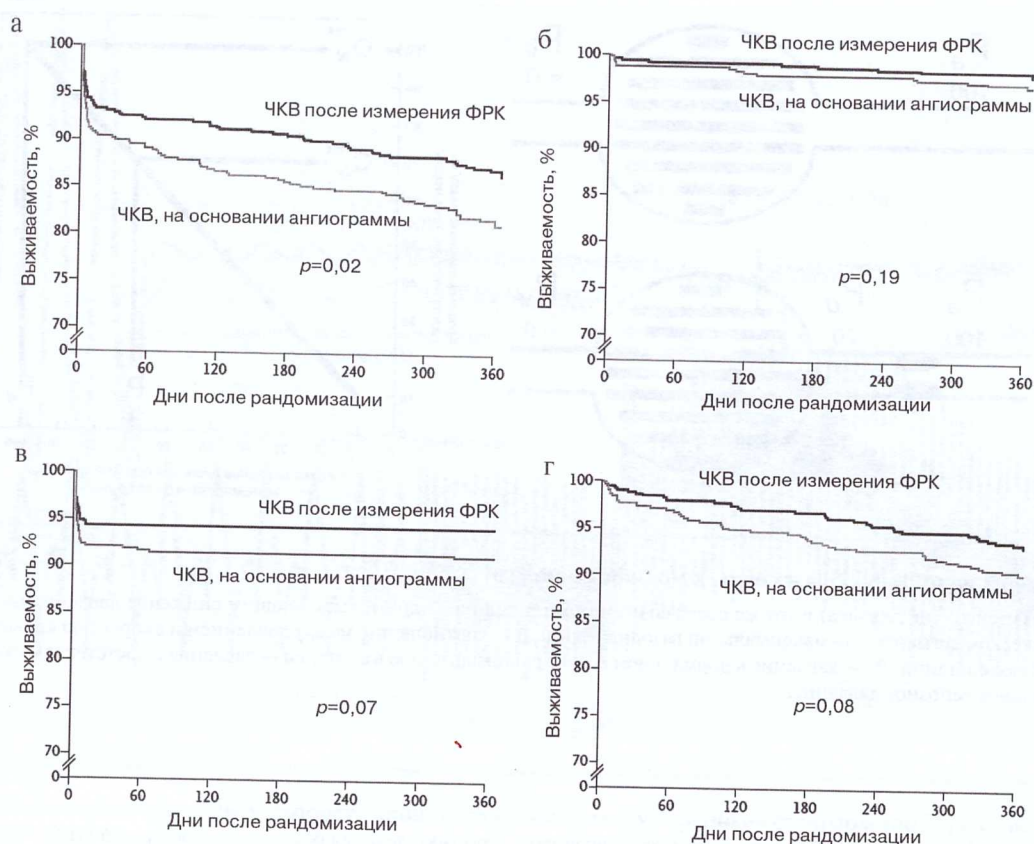


Рис. 7. Кривые Каплана—Майера у пациентов в зависимости от тактики лечения в исследовании FAME [по 22].

а — выживаемость без тяжелых сердечно-сосудистых осложнений; б — общая выживаемость; в — выживаемость без ИМ; г — выживаемость без повторных реваскуляризаций.

ной терапии. По остальным составляющим основного комбинированного исхода (смерть и нефатальный ИМ) различий между группами не было.

Место определения ФРК в современной кардиологии. Настоящие рекомендации по реваскуляризации миокарда ESC/EACTS (2014) [2] предлагают измерять фракционированный резерв КК в случае выявления при КГ пограничных стенозов, если до процедуры не проводились нагрузочные тесты (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Кроме того, предлагается использовать данную методику при множественном поражении коронарного русла для определения физиологической значимости выяв-

ленных стенозов и во избежание ненужных вмешательств (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B).

Перспективным методом, дающим существенное улучшение качества оценки ФРК неинвазивными измерениями, представляется компьютерное моделирование КК с помощью одномерных и гибридных одно-, трехмерных персонифицированных моделей.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №14-31-00024).

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболеваемость взрослого населения России в 2011 году. Статистические материалы, часть III. 2012 г.
2. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-2619.
3. Canty JM Jr, Brooks A. Phasic volumetric coronary venous outflow patterns in conscious dogs. *Am J Physiol*. 1990;258(5 Pt 2):H1457-1463.
4. Laughlin MH, Davis MJ, Secher NH, van Lieshout JJ, Arce-Esquivel AA, Simmons GH, Bender SB, Padilla J, Bache RJ, Merkus D, Duncker DJ. Peripheral circulation. *Compr Physiol*. 2012;2(1):321-447.

5. Klocke FJ. Coronary blood flow in man. *Prog Cardiovasc Dis*. 1976;19(2):117-166.
6. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 10th ed.
7. Gould KL. Does coronary flow trump coronary anatomy? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(8):1009-1023.
8. Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould KL. Is discordance of coronary flow reserve and fractional flow reserve due to methodology or clinically relevant coronary pathophysiology? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(2):193-202.
9. Kern MJ, Lerman A, Bech JW, De Bruyne B. American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology. Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2006;114(12):1321-1341.
10. Pijls NH, Sels JW. Functional measurement of coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(12):1045-1057.
11. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. 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):1354-1367.
12. de Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Pijls NH, Heyndrickx GR, Wijns W. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans. Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation*. 1996;94(8):1842-1849.
13. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Hendrickx GR. Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation*. 1995;92:39-46.
14. McGeoch RJ, Oldroyd KG. Pharmacological options for inducing maximal hyperaemia during studies of coronary physiology. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71:198-204.
15. Yoon YE, Koo BK. Non-invasive functional assessment using computed tomography: when will they be ready for clinical use? *Cardiovasc Diagn Ther*. 2012;2(2):106-112.
16. Rajani R, Wang Y, Uss A, Perera D, Redwood S, Thomas M, Chambers JB, Preston R, Carr-White GS, Liatsis P. Virtual fractional flow reserve by coronary computed tomography — hope or hype? *EuroIntervention*. 2013;9(2):277-284. doi:10.4244/EIJV9I2A44.
17. Kholodov AS, Simakov SS. Computational study of oxygen concentration in human blood under low frequency disturbances. *Mathematical models and computer simulations*. 2009;1(2):283-295.
18. Vassilevski YV, Simakov SS, Kapranov SA. A multi-model approach to intravenous filter optimization. *Int J Numerical Methods Biomed Engineering*. 2010;26:915-925.
19. Dobroserdova T, Olshanskii M. A finite element solver and energy stable coupling for 3D and 1D fluid models. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*. 2013;259:166-176.
20. Gamilov T, Ivanov Yu, Kopylov P, Simakov S, Vassilevski Yu. Patient specific haemodynamic modeling after occlusion treatment in leg. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*. 2014;9(6):85-97.
21. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, Bär F, Hoorntje J, Koolen J, Wijns W, de Bruyne B. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(21):2105-2111.
22. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360(3):213-224.
23. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA; 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):177-184.
24. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367(11):991-1001.

Поступила 24.12.2015