

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ ИМЕНИ А.Н. БАКУЛЕВА»
МИНЗДРАВА РОССИИ

На правах рукописи

Гончарова Екатерина Сергеевна

«Методика картирования показателя мгновенного резерва кровотока
и технология виртуального стентирования у пациентов
с многоуровневым поражением коронарных артерий»

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия,
3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., профессор РАН Петросян К.В.

Москва 2026 г.

Список сокращений

АД – артериальное давление

БКС – большие коронарные события

ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КАГ – коронароангиография

КТ – компьютерная томография

КШ – коронарное шунтирование

МРК – моментальный резерв кровотока

МРКпр – моментальный резерв кровотока, прогнозируемый

МРКф – моментальный резерв кровотока, фактический

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОВ – огибающая ветвь

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия

ПКА – правая коронарная артерия

ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

СЛКА – ствол левой коронарной артерии

Стресс-ЭКГ – стресс-электрокардиография

Стресс-ЭХОКГ – стресс-эхокардиография

ФК – функциональный класс

ФРК – фракционный резерв кровотока

ФРК_{кт} – фракционный резерв кровотока, измеряемый при КТ-сканировании

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

Оглавление

<i>Введение.....</i>	<i>5</i>
<i>Актуальность.....</i>	<i>5</i>
<i>Глава 1. Реваскуляризация миокарда. Современное состояние вопроса. Клиническое значение. Определение показаний. Подходы к выявлению ишемии миокарда (обзор литературы)</i>	<i>10</i>
1.1. Роль реваскуляризация миокарда в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца.....	10
1.2 Методы диагностики ишемической болезни сердца.....	19
1.2.1 Анатомическая оценка коронарного русла	19
1. 2. 2. Неинвазивные функциональные тесты.	25
1.2.3. Инвазивные функциональные методы.	33
1.3. Физиология многоуровневых поражений коронарных артерий	41
<i>Глава 2. Материалы и методы.</i>	<i>48</i>
2.1 Дизайн исследования.....	48
2. 2. Характеристика пациентов исследуемых групп.	50
2. 3. Методы исследования	56
2.4. Методы статистической обработки данных	58
<i>Глава 3. Методика выполнения чрескожного коронарного вмешательства с использованием картирования показателя МРК и технологии виртуального стентирования</i>	<i>61</i>
3.1. Первый этап вмешательства – физиологическая оценка исходного поражения.	61
3.2. Имплантация стента.....	65
3.3 Физиологический контроль результата вмешательства.....	66
<i>Глава 4. Результаты</i>	<i>67</i>
4.1. Непосредственные результаты ЧКВ с использованием технологии виртуального стентирования.	67

4.2. Влияние результатов картирования показателя МРК на планирование ЧКВ.....	76
4.3 Соотношение между прогнозируемым и фактически полученным значением МРК.....	80
4.4 Расхождение между МРКпр и МРКф	81
4.5 Сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов исследуемых групп.....	84
<i>Обсуждение.....</i>	<i>99</i>
<i>Заключение.....</i>	<i>109</i>
<i>Выводы.....</i>	<i>116</i>
<i>Практические рекомендации.....</i>	<i>118</i>
<i>Список литературы.....</i>	<i>120</i>

Введение

Актуальность

Определение показаний к реваскуляризации миокарда является краеугольным камнем в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). На сегодняшний день принятие решения о необходимости хирургического лечения, а также выбор метода и объема реваскуляризации миокарда только на основании данных коронарографии (КАГ) нельзя считать оптимальным подходом, поскольку данный диагностический инструмент имеет ряд недостатков и не предоставляет возможность оценить функциональную значимость поражений.

За прошедшие десятилетия изучение коронарной физиологии и использование различных индексов коронарного резерва значительно изменило подход к определению показаний к реваскуляризации миокарда. Так, фракционный резерв кровотока (ФРК), представляющий собой отношение давления в коронарной артерии дистальнее места сужения к давлению в аорте на фоне медикаментозно спровоцированной гиперемии, получил статус «золотого стандарта» в определении гемодинамической значимости поражений, имеет обширную доказательную базу, высокий уровень и класс рекомендаций. Применение ФРК позволило значительно улучшить отдаленные результаты чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), снизить частоту больших коронарных событий (летальный исход, инфаркт миокарда, повторную реваскуляризацию) и оптимизировать расходы системы здравоохранения на лечение пациентов с ИБС [1-5].

В случаях, когда имеется многоуровневое поражение коронарной артерии, однократное измерение ФРК определяет только наличие ишемии в соответствующем бассейне коронарной артерии, тогда как в выборе протяженности стентированного участка оператор вынужден опираться на данные КАГ или же выполнять поэтапное стентирование поражений с повторными

измерениями ФРК. Подобный подход удлиняет процедуру и повышает риск осложнений, связанных с медикаментозной индукцией гиперемии (желудочковые нарушения ритма, преходящая атриовентрикулярная блокада, гипотензия, нарушение дыхания, боль в груди) [6, 7].

Индексы покоя позволяют выполнять измерения коронарного резерва без использования гиперемии. Одним из преимуществ кровотока покоя является возможность оценки значимости поражения на каждом отдельном участке коронарной артерии. Наиболее широко используемым и валидизированным индексом покоя является мгновенный резерв кровотока (МРК) [3]. Особенности кровотока покоя используются для построения физиологических карт распределения значений МРК на протяжении исследуемого участка в целевой артерии. Составление карт осуществляется путем наложения полученных во время протяжки датчика значений МРК на ангиографическое изображение артерии. Полученная таким образом корегистрация лежит в основе технологии виртуального стентирования, которая позволяет планировать ход ЧКВ путем выбора количества стентов, участка для имплантации и прогнозирования физиологического эффекта стентирования.

Цель исследования

Изучение роли картирования показателя МРК и технологии виртуального стентирования при проведении ЧКВ у пациентов с многоуровневым поражением коронарных артерий.

Задачи исследования

1. Оценка точности технологии виртуального стентирования в отношении моделирования физиологического эффекта ЧКВ путем сопоставления прогнозируемого значения МРК (МРКпр) и фактического значения МРК (МРКф), полученного после завершения стентирования;
2. Изучение расхождения данных КАГ и МРК в отношении следующих параметров:

- классификация исходного поражения по протяженности;
 - общее количество поражений, требующих устранения;
 - число стентов, необходимое для устранения ишемии в соответствующем бассейне коронарной артерии;
3. Выявление предикторов расхождения значений МРКпр и МРКф;
 4. Оценка непосредственных и отдаленных клинических результатов ЧКВ, выполняемых под контролем МРК с использованием технологии виртуального стентирования, у пациентов с многоуровневым поражением коронарных артерий;
 5. Сравнение непосредственных и отдаленных результатов ЧКВ при многоуровневом поражении коронарных артерий, выполняемых под контролем МРК с ЧКВ, выполняемыми с использованием изолированного ангиографического контроля.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Выполнение протяжки датчика МРК позволяет оценивать индивидуальный вклад каждого сужения в формирование ишемии в бассейне коронарной артерии при ее диффузном и/или многоуровневом поражении
2. Технология виртуального стентирования обладает высокой точностью в прогнозировании физиологического эффекта от имплантации стента в конкретный участок коронарной артерии
3. Использование картирования МРК и виртуального стентирования способствует оптимизации непосредственных и отдаленных результатов ЧКВ при многоуровневых и диффузных поражениях коронарных артерий.

Научная новизна

Проанализирован первый опыт применения технологии виртуального стентирования, основанной на данных, полученных при инвазивном измерении МРК. Оценено влияние метода на планирование тактики ЧКВ, непосредственные и отдаленные результаты. Изучены возможные предикторы расхождения между прогнозируемым и получаемым на практике

физиологическим эффектом выполненного стентирования. Проведено сравнение клинических результатов ЧКВ при многоуровневых/диффузных поражениях коронарных артериях, выполняемых под контролем картирования МРК и под ангиографическим контролем.

Практическая значимость

Использование картирования показателя МРК делает более обоснованным выбор оптимального поражения/участка для имплантации стента при многоуровневом/диффузном поражении, что в ряде случаев способствует снижению числа имплантированных стентов. Применение методики картирования после имплантации стента позволяет не только выявить резидуальную ишемию, но и определить возможный путь ее устранения. Получение оптимального непосредственного физиологического результата может улучшить отдаленные клинические результаты ЧКВ.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты данного исследования внедрены в клиническую практику отделения рентгенхирургических методов исследования и лечения сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации были доложены на XXVI Ежегодной сессии «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» с конференцией молодых ученых (Москва, 2023г), на XXVIII и XXIX Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2022 г. И 2023 г.), на Третьей Всероссийской научно-практической конференции «Визуализация и физиология в рентгенэндоваскулярной хирургии сердечно-сосудистых заболеваний (Москва, 2024), на XXVI Московском международном конгрессе по рентгенэндоваскулярной хирургии (Москва, 2024).

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликованы 13 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, рецензируемых ВАК и 8 тезисов. Темы, раскрытые в научных публикациях, полностью соответствуют содержанию диссертационной работы.

Объем и структура диссертации

Диссертация оформлена в виде специально подготовленной рукописи, изложенной на 133 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, включающих обзор литературы, материалы и методы исследования, методику выполнения чрескожного коронарного вмешательства с использованием виртуального стентирования, результаты собственных исследований, заключение и обсуждение полученных результатов. Также содержит выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа иллюстрирована 31 рисунком, содержит 8 таблиц. Список литературы представлен 103 источниками литературы, из которых 6 отечественных и 97 иностранных авторов.

Глава 1. Реваскуляризация миокарда. Современное состояние вопроса. Клиническое значение. Определение показаний. Подходы к выявлению ишемии миокарда (обзор литературы)

1.1. Роль реваскуляризация миокарда в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца

ИБС на протяжении десятилетий является основной причиной заболеваемости и смертности как в развитых, так и в развивающихся странах у пациентов, находящихся в возрастной группе от 50 лет [8]. Несмотря на активную работу служб здравоохранения по всему миру, направленную не только на лечение, но и на профилактику данной патологии, в последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты встречаемости ИБС и в более молодых возрастных группах [9]. Высокая распространенность ИБС и необходимость значительных экономических затрат на оказание помощи пациентам данной категории обуславливают актуальность и дискуссионность вопросов, касающихся оптимальных методов лечения данной патологии [10].

Сложность выбора лучшей стратегии лечения ИБС объясняется значительной вариабельностью ее естественного течения – от бессимптомного до сопровождающегося выраженной клиникой стенокардии и развитием грозных осложнений – инфаркта миокарда, внезапной коронарной смерти [11].

В 1974 году Gould и Lipscomb описали в эксперименте у лабораторного животного линейную взаимосвязь между степенью сужения коронарной артерии и выраженностью нарушения коронарного кровотока. Согласно этой модели, сужение коронарной артерии на 50% и более приводило к снижению максимального коронарного кровотока, тогда как сужение более 85% ограничивало также и базальный кровоток [12]. Полученные в эксперименте результаты были быстро экстраполированы в клиническую практику и на долгие годы в клиническом мышлении специалистов, занимающихся лечением ИБС,

установилась парадигма, в соответствии с которой каждое морфологически значимое сужение приводит к ишемии миокарда и, соответственно, требует реваскуляризации.

Стоит отметить, что в клинических условиях результаты эксперимента Gould и Lipscomb не нашли подтверждения. Так, уже в 1984 году White C. с соавт опубликовал работу, в которой на основании оценки скорости гиперемического кровотока при помощи доплеровского датчика было показано отсутствие значимой корреляции ($r=-0,25$) между выраженностью сужения коронарной артерии и степенью реактивной гиперемии [13].

Эпидемиологические исследования показывают, что частота встречаемости ИБС среди взрослого населения западных стран составляет 5-6%, тогда как при аутопсии умеренное и выраженное поражение коронарного русла обнаруживается у 38-56% умерших от некардиальных причин. Таким образом, в подавляющем большинстве случаев атеросклеротическое поражение коронарных артерий протекает бессимптомно [14].

С другой стороны, имеются исследования, демонстрирующие возможность существования клиники ИБС у пациентов без поражения коронарного русла. В обсервационном исследовании Patel с соавт., после оценки коронарограмм 398 978 пациентов, имеющих клинику стенокардии, факторы риска ИБС и/или положительные результаты неинвазивных тестов, в 39,2% случаев атеросклеротическое поражение коронарного русла (стенозы более 20%) полностью отсутствовало, а поражения со степенью сужения более 50% выявлены только у 37,6% пациентов [15].

Таким образом, между атеросклеротическим поражением коронарных артерий, ишемией миокарда и клиникой стенокардии четкой взаимосвязи нет, что крайне затрудняет выбор оптимальной стратегии у таких пациентов.

Поскольку на сегодняшний день не существует возможности полного излечения атеросклероза, среди задач, к которым сводится оказание медицинской помощи пациентам с ИБС, можно выделить две основные –

снижение функционального класса стенокардии и улучшение прогноза в отношении риска развития больших коронарных событий.

Реваскуляризация миокарда, как один из перспективнейших путей улучшения прогноза у пациентов с ИБС, получила широкое распространения в клинической практике после публикации результатов ряда исследований, в частности опубликованного в 1994 году исследования Yusuf S. С соавт, где в группе коронарного шунтирования (КШ) получено статистически значимое снижение смертности по сравнению с группой оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ). Так, в течение 5 лет наблюдения летальность составила 10,2% и 15,8% соответственно (ОР 0,61 [95% ДИ 0,48-0,77], $p=0,00001$), к 7 году – 15,8% и 21,7% (ОР 0,68 [95% ДИ 0,56-0,83], $p<0,001$), к 10 году – 26,4% и 30,5% (ОР 0,83 [95% ДИ 0,70-0,98], $p=0,03$). При этом более значительное снижение риска отмечено в подгруппах пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии (СЛКА) и сниженной фракцией выброса левого желудочка [16]. Таким образом, когда речь идет о пациентах высокого риска в том числе с значимым поражением СЛКА, целесообразность реваскуляризации не вызывает сомнений. В отношении других категорий пациентов с ИБС исторический путь формирования принципов, на основании которых определяются показания к реваскуляризации миокарда, не был столь однозначным. После внедрения и по мере дальнейшего динамичного развития ЧКВ приобрели большую популярность как среди врачей-кардиологов, так и среди пациентов, что, по всей видимости, в наибольшей степени обусловлено малой инвазивностью методики. Так, по данным британского регистра BCIS (British Cardiovascular Intervention Society) в 2000 году отношение числа выполненных ЧКВ к КШ составляло 1,3, к 2010 году данный показатель увеличился до 4,9. [17]

Однако, после 2005 года появился целый ряд исследований, демонстрирующий отсутствие статистически значимого влияния реваскуляризации миокарда на показатели летальности у пациентов с ИБС в сравнении с ОМТ. COURAGE – одно из первых исследований, посвященных сравнению результатов ЧКВ в сочетании с ОМТ и изолированной ОМТ. В

данной работе 2287 пациентов с сужениями эпикардиальных коронарных артерий более 70% и подтвержденной результатами стресс-тестов ишемией миокарда, а также пациенты с сужениями более 80% и типичной клиникой ИБС рандомизированы в группы в соответствии со стратегией лечения – ЧКВ+ОМТ и изолированная ОМТ. Медиана наблюдения составила 4,6 лет. Статистически значимой разницы в частоте комбинированной конечной точки (летальный исход, инфаркт миокарда, инсульт) получено не было (20,0% и 19,5% ОР: 1,05; 95% ДИ, 0,87-1,27; $P = 0,62$). Также не отличались показатели госпитализации на фоне острого коронарного синдрома (12,4% и 11,8%; ОР, 1,07; 95% ДИ, 0,84-1,37; $P = 0,56$) и частоты развития инфаркта миокарда (13,2% и 12,3%; ОР, 1,13; 95% ДИ, 0,89-1,43; $P = 0,33$). С учетом полученных результатов авторы делают вывод об отсутствии положительного влияния ЧКВ, как первоначальной стратегии лечения, на риск развития больших коронарных событий (БКС) у пациентов со стабильной ИБС в сравнении с ОМТ [18].

В исследование BARI-2D было отобрано 2368 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющих по данным коронарографии стенозы более 50% основных эпикардиальных артерий и подтвержденную стресс-тестами ишемию миокарда, а также пациенты с сужениями более 70% и типичной клиникой стенокардии. На основании анализа коронарограмм специалистами был в индивидуальном порядке определен предпочтительный метод реваскуляризации – КШ или ЧКВ. В группу КШ определено 763 пациента, в группу ЧКВ – 1605 пациентов. Далее пациенты обеих групп были подвергнуты рандомизации в подгруппы консервативного лечения и реваскуляризации в соотношении 1:1. После 5 лет наблюдения в группе больных с поражением коронарных артерий, потребовавших выполнения КШ в подгруппе реваскуляризации частота БКС оказалась значительно ниже, чем в группе ОМТ (22,4% и 30,5% соответственно, $P=0,01$). Тогда как в группе, пациентов с поражениями коронарных артерий, подходящими для ЧКВ, разницы по частоте БКС в подгруппах инвазивного и консервативного лечения получено не было (свобода от БКС составила соответственно 77,0% и 78,9%, $P=0,15$) [19].

Одним из наиболее свежих исследований, посвященных данной теме, является исследование ISCHEMIA, в котором на первом этапе производился отбор пациентов, имеющих подтвержденную результатами стресс-тестов умеренную и выраженную ишемию миокарда. Далее всем пациентам выполнялась компьютерная томография коронарных артерий с контрастированием, что позволило исключить пациентов с гемодинамически значимым поражением ствола, а также пациентов с интактными коронарными артериями. В итоге, 5179 больных были подвергнуты рандомизации в группу инвазивной стратегии с выполнением КАГ и решением вопроса о предпочтительном методе реваскуляризации (ЧКВ или КШ) и в группу ОМТ в соотношении 1:1. Медиана наблюдения составила 3,2 года. Частота комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, госпитализация с нестабильной стенокардией, сердечная недостаточность и реанимационные мероприятия по поводу остановки кровообращения) статистически значимо не различалась и составила 16,4% группе инвазивного лечения и 18,2% в группе ОМТ (ОР -1,8; 95% ДИ, -4,7 – 1,0). Общее количество летальных исходов от всех причин составило 145 и 144 соответственно (ОР 1,05; 95% ДИ, 0,83-1,32). Таким образом, авторы заявляют об отсутствии достоверного преимущества реваскуляризации миокарда в отношении влияния на прогноз у пациентов со стабильной ИБС в сравнении с оптимальной медикаментозной терапией [20].

На сегодняшний день очевиден ряд недостатков в дизайне и проведении данных исследований. Так, в исследовании COURAGE среди пациентов, у которых для верификации ишемии миокарда выполнялась однофотонная эмиссионная перфузионная компьютерная томография (60% от всей популяции исследования) около 70% пациентов либо вообще не имели признаков ишемии, либо она носила незначительный характер (<3 ишемизированных сегментов), и только у 30% пациентов степень выраженности ишемии соответствовала умеренной или выраженной (≥ 3 ишемизированных сегментов) [21]. Среди пациентов с подтвержденной ишемией миокарда методом тредмилл-тестов

(около 40% популяции исследования) только у 20% пациентов зафиксирована депрессия сегмента ST>2 мм [22]. При этом только у 30% пациентов по результатам коронарографии выявлено трехсосудистое поражение или же поражение проксимального сегмента передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) [18]. Таким образом, очевидно, что в данное исследование не попали пациенты с тяжелой степенью ИБС, реваскуляризация миокарда у которых ожидаемо имеет наибольший эффект.

Помимо этого, при анализе выполняемых в исследовании ЧКВ обращает на себя ряд факторов. Так, в общей сложности 143 пациентам (12,4%) по разным причинам стент либо не был имплантирован, либо результат ЧКВ оказался субоптимальным. У значительного количества пациентов полная реваскуляризация миокарда не была достигнута – так, в 59% случаев был имплантирован только один стент, тогда как двух- и трехсосудистое поражение коронарного русла имелось у 69% пациентов. Наконец, стенты с лекарственным покрытием использованы только в 2,7% случаев. Таким образом, порядка 15% пациентов не было выполнено ЧКВ согласно современным стандартам [23].

С другой стороны, из группы консервативной терапии 32,6% пациентов было выполнено ЧКВ в период наблюдения от 2,5 до 7 лет, что значительно больше, чем исходно планировалось исследователями (3% в первые два года, 2% в следующие 2 года и далее по 1% в каждый следующий год наблюдения). Данный фактор мог безусловно привести к уменьшению различий между стратегиями лечения [23].

Несмотря на то, что между публикациями результатов COURAGE и ISCHEMIA прошло более 10 лет, последнее исследование имеет ряд схожих недостатков, описанных ранее. Так, в инвазивной группе исследования ISCHEMIA у 20% пациентов реваскуляризация не была проведена либо в связи с отсутствием значимых поражений коронарного русла, либо из-за наличия поражений, не приемлемых для какого-либо варианта оперативного лечения. Среди пациентов, которым было выполнено ЧКВ, в 7% случаев стент не имплантирован, а среди пациентов, которым в качестве метода

реваскуляризации применялось КШ, у 8% не использовался маммарный графт. С другой стороны, в группе консервативного лечения в 21% случаев была выполнена реваскуляризация миокарда. Таким образом, только порядка 50% пациентов от общей популяции исследования были пролечены в соответствии с исходно выбранной стратегией.

Другой момент, на который следует обратить внимание – кривые встречаемости нежелательных коронарных событий – все они имеют точку пересечения в районе 2-летнего периода наблюдения и последующий расходящийся характер. Объясняется подобная тенденция тем, что в структуре комбинированных конечных точек преобладал инфаркт миокарда. В инвазивной стратегии отмечалась повышенная частота перипроцедурального инфаркта миокарда в сравнении с консервативной группой, тогда как по мере увеличения срока наблюдения реваскуляризация миокарда обеспечивала снижение частоты спонтанного ИМ (3,48% и 6,89% соответственно; ОР, 0,53; 95% ДИ, 0,41-0,69). Также следует отметить, что согласно субанализу результатов ISCHEMIA риск сердечно-сосудистой летальности выше в случае спонтанного ИМ (ОР 3,52; 95% ДИ, 2,11-5,88; $P<0.001$), нежели перипроцедурального ИМ (ОР 1,24; 95% ДИ, 0,57-2,68; $P=0.592$) [24].

В недавно опубликованном обсервационном исследовании ISCHEMIA-EXTENDED приведены результаты более пролонгированного контроля за пациентами исследования ISCHEMIA. Смертность от всех причин на протяжении 7 лет наблюдения не имела статистически значимой разницы между группой консервативного и инвазивного лечения (13,4% и 12,7% ОР 1,0; 95%ДИ, 0,85-1,18), тогда как смертность от сердечно-сосудистых причин оказалась значимо ниже в группе инвазивного лечения (6,4%) по сравнению с консервативной тактикой лечения (8,6%) (ОР 0,78; 95% ДИ, 0,63-0,96) [25].

Несколько более однозначные результаты, свидетельствующие о положительном влиянии ЧКВ на прогноз пациентов со стабильной ИБС, были получены в рандомизированном исследовании FAME2. В данном исследовании 888 пациентов со стенозом коронарной артерии 50% и более по данным

селективной коронарографии и показателем $\text{ФРК} \leq 0,80$ были рандомизированы в группы для выполнения ЧКВ в сочетании с ОМТ и в группу изолированной ОМТ. В течение 5 лет наблюдения частота встречаемости первичной конечной точки (смерть от всех причин, инфаркт миокарда, экстренная реваскуляризация миокарда) оказалась достоверно ниже в группе ЧКВ в сравнении с группой ОМТ (13,9% и 27% соответственно; ОР 0,46; 95% ДИ, 0,34-0,63, $P < 0.001$). Разница в данном случае была обусловлена значительно большим количеством экстренных реваскуляризаций миокарда в группе ОМТ (21,1% против 6,3% в группе ЧКВ ОР 0,27; 95% ДИ, 0,18-0,41, $P < 0.001$). Также на протяжении 3-х лет наблюдения у пациентов группы ЧКВ интенсивность симптомов стенокардии была ниже, чем в группе ОМТ (ОР 0,54; 95% ДИ, 0,33-0,89, $P = 0,014$), однако к 5 году наблюдения данное различие перестало носить статистически значимый характер [26].

Облегчение симптомов стенокардии и улучшение качества жизни – вторая важная задача, которая может быть решена выполнением реваскуляризации миокарда. В этом отношении интересны результаты исследования ORBITA, в котором 200 пациентов после 6-недельной оптимальной медикаментозной терапии рандомизировались в группы для выполнения ЧКВ и процедуры-плацебо. После 6-недель наблюдения повторно оценивались выраженность стенокардии и результаты стресс-тестов с физической нагрузкой. По результатам опросника Seattle Angina Questionnaire не было получено статистически значимой разницы между группами ЧКВ и процедурой плацебо по шкале ограничений физических нагрузок (ОР: 2,4; 95% ДИ, -3,5–8,3, $P = 0.420$), шкале частоты симптомов стенокардии (ОР: 4,4; 95% ДИ, -3,3–12,0, $P = 0.260$) и шкале стабильности приступов (ОР: 0,9; 95% ДИ, -8,4–10,2, $P = 0.851$) [27]. Однако, при проведении субанализа исходных данных стресс-ЭХО-КГ была показана статистически значимая взаимосвязь между количеством ишемизированных сегментов на ЭХО-КГ и более значительным снижением проявлений стенокардии после выполнения ЧКВ по сравнению с плацебо-процедурой. Так, пациенты с ≥ 1 ишемизированным сегментом имели большую вероятность снижения частоты возникновения симптомов стенокардии (ОР: 3,18; 95% ДИ,

1,38–7,34, $P = 0.007$) и большую частоту свободы от стенокардии (ОР 4,62; 95% ДИ, 1,70–12,60, $P=0.003$;) после выполнения ЧКВ в сравнении с изолированной ОМТ [28].

Одной из возможных причин отсутствия значимого эффекта ЧКВ на уменьшение проявлений стенокардии в исследовании ORBITA по мнению авторов явилось назначение ОМТ в течение 6 недель, предшествующих рандомизации. Поэтому для исключения влияния данного фактора было предпринято исследование ORBITA 2, в которое были включены 300 пациентов, не получающих ОМТ, которые в последующем были рандомизированы в две группы для выполнения ЧКВ и процедуры плацебо. В данном исследовании наличие ишемии миокарда было подтверждено как неинвазивными тестами, так и при помощи оценки индексов коронарного кровотока (средний показатель фракционного резерва кровотока (ФРК) составил 0,63, моментального резерва кровотока (МРК) 0,78). В течение 12 недель наблюдения средняя оценка симптомов стенокардии в группе ЧКВ оказалась достоверно ниже и составила 2,9 в группе ЧКВ и 5,6 в группе процедуры плацебо (ОР 2,21; 95% ДИ, 1,41-3,47, $P<0.001$) [29].

Имеющаяся доказательная база свидетельствует о преимуществах реваскуляризации миокарда в отношении прогноза выживаемости и улучшения качества жизни у определенных пациентов. Наилучших отдаленных результатов удастся добиться, выполняя реваскуляризацию у пациентов, имеющих ишемию миокарда и доказанную связь данной ишемии с атеросклеротическими поражениями коронарных артерий. То есть, для определения показаний к реваскуляризации миокарда необходимо оценивать не только степень атеросклеротического поражения коронарных артерий, но и подтверждать функциональную значимость поражений. Данный подход нашел свое отражение в современных рекомендациях по лечению пациентов с хронической ишемической болезнью сердца [4, 5]. Таким образом, поиск наилучшего диагностического алгоритма для определения показаний к реваскуляризации миокарда у различных групп пациентов является крайне актуальной задачей.

1.2 Методы диагностики ишемической болезни сердца

1.2.1 Анатомическая оценка коронарного русла

1.2.1.1 Компьютерная томография (КТ) коронарных артерий с контрастированием

КТ-ангиография — неинвазивное исследование, позволяющее визуализировать анатомию коронарных артерий, оценить степень и морфологию атеросклеротического поражения.

Выраженность коронарного кальция, оцениваемая во время нативного КТ-сканирования, является одним из наиболее простых и распространенных параметров, используемых у асимптомных пациентов для прогнозирования риска ИБС. Отсутствие коронарного кальция является значимым предиктором минимального риска коронарных событий и может быть основанием для безопасного отказа от дальнейшего обследования пациентов с исходно низкой предтестовой вероятностью ИБС [4, 30].

Согласно современным исследованиям КТ-ангиография имеет чувствительность 85-99% и специфичность 64-92% в отношении выявления сужений коронарных артерий у пациентов с предполагаемой, но не доказанной ИБС [31].

Как правило, для получения качественного изображения коронарного русла требуется тщательная подготовка пациента — частота сердечных сокращений при выполнении КТ-ангиографии не должна превышать 70 ударов в минуту. С этой целью перед исследованием пациентам может быть назначен пероральный прием бета-блокаторов или блокаторов кальциевых каналов. Также непосредственно перед выполнением КТ-сканирования сублингвально применяются препараты нитратов для достижения коронарной вазодилатации, что повысит качество изображения [30]. Однако, современные компьютерные

томографы с ультравысоким разрешением позволяют выполнять исследование в том числе и у пациентов с фибрилляцией предсердий и/или высокой частотой сердечных сокращений. Кроме того, на томографах ультравысокого разрешения возможно получение изображений высокого качества при малом диаметре артерий, наличии стентированных сегментов, а также при высоком содержании кальция в артериальной стенке [31].

Актуальные версии программного обеспечения, которым оснащаются томографы, предоставляют достаточно исчерпывающую информацию о морфологии атеросклеротического поражения. В исследовании PROMISE, где КТ-ангиография была выполнена у 4415 пациентов с клиникой стабильной ИБС, показано, что выявление КТ-признаков позитивного ремоделирования артериальной стенки, атером, богатых липидами, объемных атером, а также атером с точечными и кольцевидными кальциевыми включениями значительно повышают риск летальности, инфаркта миокарда, экстренной госпитализации с симптомами нестабильной стенокардии в течение 25 месяцев наблюдения (6,4% против 2,4%, ОР 2,73; 95% ДИ 1,89-3,93) [32].

Интересным направлением в разработке моделей прогнозирования риска ИБС на основании данных КТ-ангиографии является оценка индекса аттенуации периваскулярного жира. Воспаление, которое нередко имеет место при естественном течении атеросклеротического процесса, вызывает изменения в составе и текстуре жировой ткани, окружающей коронарные артерии, активируя ее липолиз. Степень этих изменений может быть оценена при помощи КТ-ангиографии [33]. В исследовании CRISP-CT прогностическая значимость данного показателя оценивалась в двух когортах пациентов (1872 и 2040 пациентов). Медиана наблюдения составила 72 и 54 месяца соответственно. В обеих когортах повышенный индекс аттенуации жира вокруг правой коронарной и передней межжелудочковой артерии являлся значимым предиктором негативных коронарных событий, повышая риск летальности от всех причин в 3 раза, риск кардиоваскулярной летальности в 7 раз и риск острого инфаркта миокарда в 5 раз. Также было показано, что данный индекс быстро снижается

при назначении статинов или противовоспалительной терапии у пациентов, имеющих сопутствующий псориаз [34].

Использование контрастного вещества во время выполнения компьютерной томографии позволяет оценить степень перфузии миокарда. Сканирование может выполняться в статичном и динамичном режимах. Последний вариант предоставляет количественную информацию о перфузии и миокардиальном кровотоке, но сопряжен с повышенной лучевой нагрузкой, так как требует выполнения повторных быстрых сканирований. Преимуществом данного алгоритма исследования является более полная оценка нарушений миокардиального кровотока при многососудистом поражении, когда ишемия распределена по всему миокарду относительно равномерно, и отсутствует референсный участок, необходимый для выявления дефектов перфузии при использовании стандартных протоколов исследования.

Использование математического моделирования в современных программах обработки изображений, полученных при выполнении КТ-ангиографии, позволяет не только оценивать выраженность сужения с анатомических позиций, но и судить о его функциональном вкладе. Так, фракционный резерв кровотока, измеренный при КТ-сканировании (ФРКкт) по алгоритму Heart Flow (Readwood City, CA), является наиболее валидизированным методом и единственным, получившим одобрение Food and Drug Administration в США. В post hoc анализе результатов исследования PACIFIC сравнивались диагностические возможности ФРКкт, выполненного в 505 артериях, с результатами позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), сцинтиграфии миокарда, КТ-ангиографии коронарных артерий и инвазивным измерением ФРК в качестве референсного метода. Диагностическая точность, чувствительность и специфичность ФРКкт составили 87%, 90% и 86% соответственно при расчете на каждый сосуд, и 78%, 96% и 63% при расчете на пациента. Метод ФРКкт продемонстрировал значительно больший показатель AUC (0,94 и 0,92) для идентификации функционально значимых поражений, чем КТ-ангиография (0,83 и 0,81; $p < 0,01$ для обоих значений) и сцинтиграфия (0,70 и

0,75; $p < 0,01$). Значимое преимущество перед ПЭТ КТ получено только при расчете на каждый сосуд ($0,87$; $p < 0,01$) [35].

В мета-анализе 2024 года, объединившем результаты 43 исследований и 7291 артерий у 5236 пациентов, показана умеренная корреляция между ФРК_{КТ} и инвазивным ФРК (коэффициент корреляции Спирмена составил 0,67). Диагностическая точность, чувствительность и специфичность составили 82,2%, 80,9%, 83,1% соответственно. При значениях ФРК_{КТ} в диапазоне больше 0,90 и меньше 0,49 точность повышалась до 90% [36]. Таким образом ФРК_{КТ} сочетает в себе преимущества стандартного измерения ФРК в отношении выявления функционально значимых поражений, при этом является неинвазивным методом, не требует медикаментозной индукции гиперемии, дополнительного введения контрастного вещества или увеличения лучевой нагрузки. К сожалению, в Российской Федерации применение данной диагностической опции до сих пор ограничено в связи с отсутствием лицензированного программного обеспечения.

Таким образом, КТ-ангиография сочетает в себе возможности морфологической и функциональной оценки поражений коронарного русла. Неинвазивность метода, универсальность оборудования для выполнения КТ, меньшая стоимость исследования для систем здравоохранения большинства стран объясняют возрастающую частоту применения данного исследования для диагностики и стратификации риска у пациентов с ИБС и ожидаемое снижение в дальнейшем числа стандартных инвазивных коронарографий.

1.2.1.2. Инвазивная коронароангиография

КАГ – метод, насчитывающий более чем 50-летнюю историю применения в клинической практике. После получения первых изображений коронарных артерий, выполненных F. Sones, и по настоящий день метод подвергся значительной эволюции как в технике и используемом инструментарии, так и в качестве получаемых изображений.

На протяжении десятилетий с начала развития коронарной хирургии ангиография считается «золотым стандартом» в диагностике ИБС и определении показаний к реваскуляризации миокарда. Однако, в настоящее время уже очевиден ряд ограничений данного метода. Являясь по сути своей проекцией просвета артерии на плоскость, коронарограмма не позволяет в полной мере оценить объем атеросклеротической бляшки особенно в случаях диффузных, кальцинированных поражений и наличия положительного ремоделирования сосудистой стенки. В ряде исследований убедительно продемонстрировано, что, как правило, имеет место недооценка тяжести атеросклеротического поражения на основании данных КАГ в сравнении с внутрисосудистой визуализацией – внутрисосудистым ультразвуком (ВСУЗИ) и оптической когерентной томографией [37, 38]. Кроме того, оценке ангиографической степени стеноза присуща субъективность. Так, в исследовании Lindstaedt с соавт, где четверем эндоваскулярным специалистам со значительным опытом предстояло на основании КАГ оценить значимость поражения ствола ЛКА с последующим контрольным измерением ФРК, единогласно правильная оценка была получена только в 29% случаев [39]. В похожей работе Brueren с соавт. положительная прогностическая ценность КАГ в сравнении с ФРК составила 63%, отрицательная прогностическая ценность – 76% даже при условии оценки коронарограмм опытными специалистами [40].

Второе значительное ограничение метода коронарографии – оценка только морфологической составляющей субстрата ИБС, что не позволяет оценить с функциональных позиций баланс между потребностью миокарда в кислороде и объемом его поступления с кровотоком, поскольку не учитывает такие параметры как объем кровоснабжаемого миокарда в бассейне пораженной артерии, функционирующие коллатерали. Более подробно роль функциональной оценки поражений коронарных артерий будет описана ниже.

Наконец, инвазивный характер метода определяет наличие рисков определенных осложнений. Так, комбинированная частота летального исхода, инфаркта миокарда, инсульта составляет порядка 0,1-0,2% при условии

использования трансрадиального доступа во время выполнения коронарографии [41].

Тем не менее, несмотря на развитие неинвазивных методов диагностики ИБС, КАГ остается в большинстве случаев финальным диагностическим этапом в обследовании пациентов, которым планируется реваскуляризация миокарда, в особенности в объеме АКШ. Так, согласно данным Алеяна с соавт отмечается двукратное повышение количества выполненных коронарографий – с 2124 на 1 млн населения в 2014 году до 4524 на 1 млн населения в 2024 году [42]. Кроме того, метод не останавливается в своем развитии. Для повышения объективизации оценки степени стеноза применяется искусственный интеллект. В работе Cho, H. создана модель, прошедшая обучение на 2000 итерациях бутстреппинга. Использовались 24 вычисленных ангиографических признака, основанных на графике диаметра, измеренного на ангиограмме (на участке от устья и 10 мм дистальнее целевого поражения), и 4 клинических признака (возраст, пол, площадь поверхности тела и вовлеченный сегмент). Используя 12 наиболее значимых признаков (выбранных методом scatter search), модель предсказывала $\text{ФРК} \leq 0,80$ в тестовой выборке с чувствительностью 84%, специфичностью 80% и общей точностью 82% [43]. Что значительно выше показателей, полученных при сравнении оценки КАГ специалистом и измерением ФРК, приведенными выше. Помимо повышения качества гемодинамической оценки поражений искусственный интеллект способен давать более обширную характеристику атеросклеротических бляшек, прогнозировать клинические исходы, улучшать диагностику неатеросклеротической патологии коронарных артерий [44].

Другим перспективным диагностическим направлением, связанным с коронарографией является количественный коэффициент кровотока (QFR) – параметр, позволяющий оценить функциональную значимость стеноза при помощи математического моделирования и анализа 3D коронарограмм при помощи специального программного обеспечения. Метод уже имеет объемную доказательную базу в виде результатов рандомизированных исследований и

метаанализов. Так, в серии исследований FAVOR продемонстрирована высокая диагностическая точность QFR в отношении выявления поражений со значениями ФРК менее 0,80 (86-87%) [45]. Кроме того, клиническое значение метода выражалось в статистически значимом снижении частоты БКС (смерть от всех причин, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация) в течение 1 года наблюдения в группе, где решение о реваскуляризации миокарда принималось на основании измерения QFR, в сравнении с группой ангиографии (5,8% и 8,8% соответственно, ОР 0,65 [95% ДИ 0,51-0,83], $p=0,0004$) [46]. В мета-анализе, объединившем результаты 15 исследований (16 333 пациента) с средней продолжительностью наблюдения 34 месяца также продемонстрировано значительное преимущество по снижению частоты БКС при использовании QFR в сравнении с КАГ (ОР 0,68, 95% ДИ 0,56-0,82, $p<0,005$) [47]. В последней редакции европейских рекомендаций по лечению хронического коронарного синдрома данный метод имеет 1B класс рекомендаций для использования во время КАГ с целью определения показаний к реваскуляризации миокарда [4]. К сожалению, в Российской Федерации применение данной технологии ограничено из-за отсутствия возможности комплектовать ангиографы необходимым программным обеспечением.

1. 2. 2. Неинвазивные функциональные тесты

1.2.2.1 Стресс-электрокардиография (стресс-ЭКГ)

Классический вариант выполнения стресс-ЭКГ сводится к градуированному увеличению интенсивности физической нагрузки до появления значимых ишемических изменений на ЭКГ, аритмий, резкого подъема или падения артериального давления. Появление у пациента субъективного чувства дискомфорта за грудиной или усталости также является критерием для прекращения исследования. Очевидным преимуществом предложенного более 60 лет назад протокола Брюса для выполнения данного теста является его

простота и широкая доступность в медицинских учреждениях различного уровня. Метод не применим у пациентов с исходно имеющейся депрессией сегмента ST в покое $\geq 0,1$ мВ, нарушениями ритма и проводимости сердца, синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта. Применение теста ограничено также среди пациентов, получающих терапию препаратами дигиталисного ряда и имеющих сопутствующую патологию опорно-двигательного аппарата, ожирение. Кроме того, ввиду низкой чувствительности (58%) и специфичности (62%) метода его использование обосновано лишь для стратификации риска [4, 5]. Так, в мета-анализе Knuuti с соавт. были собраны результаты 132 исследований (28664 пациента), где прогностическая ценность неинвазивных тестов сравнивалась с данными КАГ, и 23 исследований (4131 пациент), где в качестве референса имелись результаты измерения ФРК. По данным мета-анализа однозначно исключить значимое поражение коронарного русла на основании стресс-ЭКГ можно только в случаях низкой предтестовой вероятности (менее 19%), тогда как однозначное подтверждение поражения коронарного русла было получено только при очень высокой предтестовой вероятности (более 80%) [48]. В современных рекомендациях использование данного метода обосновано лишь при недоступности других диагностических инструментов (компьютерная томография с контрастированием коронарных артерий, визуализирующие стресс-тесты), для стратификации риска, а также для пациентов с низкой предтестовой вероятностью обструктивного поражения коронарных артерий для выявления пациентов, которым дальнейшее обследование может быть отложено [4, 5].

1.2.2.2 Стресс-эхокардиография

Метод стресс-эхокардиографии (стресс-ЭХОКГ) основан на выявлении нарушений локальной сократимости стенки левого желудочка в бассейне стенозированной коронарной артерии. Для увеличения потребности миокарда в кислороде и провоцирования ишемии могут использоваться как физическая нагрузка, так и фармакологические агенты (добутамин, аденозин, дипиридамо́л).

К преимуществам метода можно отнести высокие показатели чувствительности (80-85%) и специфичности (84-86%), отсутствие ионизирующего излучения, широкую доступность, низкую стоимость исследования. Недостатками метода являются ограниченная воспроизводимость (оператор-зависимая методика), снижение качества изображения у пациентов, страдающих ожирением и/или обструктивными заболеваниями легких [4, 5]. Высокая прогностическая ценность данного теста в отношении оценки рисков у пациентов со стабильной ИБС имеет убедительную доказательную базу. Так, в 2017 году был опубликован мета-анализ 165 исследований (122721 пациент), посвященный оценке прогностической ценности отрицательных результатов неинвазивных диагностических методов выявления ИБС. Медиана наблюдения составила 2,3 года. Согласно полученным данным отрицательный результат стресс-ЭХОКГ был связан с низким риском БКС (сердечно-сосудистой смерти и нефатального ИМ в будущем). При этом, суммарные показатели БКС после отрицательного теста были ниже в исследованиях с использованием физической нагрузки (1,23%; 95% ДИ, 0,68-1,94), чем в исследованиях с использованием фармакологических препаратов (1,88%; 95% ДИ, 1,01-3,01), хотя эта разница не была статистически значимой ($P=0,387$) [49].

Использование ультразвукового контрастного вещества в значительной степени улучшает качество получаемого эхографического изображения, что повышает диагностическую точность метода. Ультразвуковое контрастное вещество представляет собой микропузырьки стабильного газа, которые имеют сходные с эритроцитами реологические свойства, что позволяет проникать через микроциркуляторный отдел легочного кровотока и окрашивать стенку левого желудочка.

Мета-анализ, включивший результаты ЭХО-КГ, выполненной у 16581 пациента из 6 исследований (медиана наблюдения 31 месяц), продемонстрировал, что положительный стресс-ЭХОКГ тест ассоциирован с большим риском как комpositной точки (смерть от всех причин+нефатальный инфаркт миокарда), так и ежегодным приростом летальности от всех причин в

сравнении с отрицательным стресс-тестом (1,99% против 1,54% (ОР: 2,04, 95% ДИ 1,79-2,33) и 1,68% против 1,02% (ОР: 2,06, 95% ДИ 1,80-2,35) соответственно). Необходимо отметить, что во всех шести исследованиях, включенных в данный мета-анализ, при необходимости ЭХО-КГ выполнялась с использованием контрастного вещества [50].

В последних редакциях как европейских, так и российских рекомендаций стресс-ЭХОКГ имеет класс и уровень рекомендаций 1В для выявления ишемии миокарда и оценки риска БКС у пациентов с предтестовой вероятностью ИБС 15% и выше [4, 5].

1.2.2.3. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (сцинтиграфия миокарда) (ОФЭКТ)

Метод ОФЭКТ позволяет выявлять ишемию миокарда за счет оценки накопления радиофармпрепарата различными участками стенки левого желудочка, что будет определяться сохранностью перфузии соответствующих участков. Снижение регионарной перфузии приводит к снижению накопления радиофармпрепарата в кардиомиоците. Помимо выявления ишемизированных участков сцинтиграфия миокарда позволяет оценивать объем левого желудочка, фракцию выброса и сократимость его сегментов.

Чувствительность ОФЭКТ в отношении выявления гемодинамически значимого поражения коронарной артерии на фоне физической нагрузки составляет 82-88%, на фоне фармакологической стимуляции – 88-91%, специфичность – 70-88% и 75-90% соответственно. Однако, выявленные нарушения перфузии миокарда могут быть обусловлены также эндотелиальной дисфункцией или вазоконстрикцией различных сегментов коронарного русла [51, 52]. Дефект перфузии, превышающий 10%, определяет пациента в группу высокого риска с ежегодным приростом летальности и/или инфаркта миокарда порядка 5% [30]. Другими сцинтиграфическими предикторами значимого поражения коронарного русла являются транзиторная ишемическая дилатация и снижение фракции выброса левого желудочка на фоне нагрузки [4].

Крайне низкий риск БКС для пациентов с отсутствием значительных дефектов перфузии (менее 2-3 сегментов левого желудочка) был продемонстрирован в мета-анализе R. Green с соавт. В данную работу было включено 26757 пациентов из 6 исследований с отрицательными результатами ОФЭКТ. Период наблюдения в исследованиях превышал пять лет. Суммарная годовая частота БКС (смерть и нефатальный инфаркт миокарда) составила 1,06 (95% ДИ 0,49-1,64). Отрицательная прогностическая ценность равнялась 91% (95% ДИ 86-96) [53].

Прогностическая ценность метода ОФЭКТ в отношении выявления пациентов, у которых реваскуляризация миокарда будет иметь наибольшую пользу также продемонстрирована в ряде исследований. В исследовании Patel К. включено 1764 пациента с известными результатами ОФЭКТ и ангиографии коронарных артерий (инвазивная или КТ-ангиография). Ишемия миокарда более 10% имела у 28,4% пациентов. Необструктивное, однососудистое и многососудистое поражение выявлено у 256 (14,5%), 772 (43,8%) и 736 (41,7%) пациентов соответственно. Реваскуляризация миокарда выполнена у 579 (32,8%) пациентов. Частота БКС при медиане наблюдения 4,6 года составила 8,4% (148 пациентов). В прогностической модели, оценивающей как ишемию, так и морфологическую характеристику поражений, только выраженность ишемии имела влияние на прогноз (ОР на 5% ↑, 1,35 [95% ДИ, 1,11-1,63]; $P=0,002$), тогда как морфология нет (ОР на 10 единиц ↑, 1,09 [95% ДИ, 0,99-1,20]; $P=0,07$). Выполнение реваскуляризации модифицировало риск, связанный с выраженностью ишемии (взаимосвязь $P=0,003$), но не с анатомической выраженностью поражения (взаимосвязь $P=0,6$) [54].

Стандартный протокол исследования подразумевает двукратное введение радиофармпрепарата для выполнения исследования сначала на фоне стресса, затем в покое. Дефект регионарной перфузии, выявленный на фоне нагрузки и исчезающий при проведении исследования в покое, свидетельствует о наличии ишемии миокарда и в зависимости от своей локализации указывает на соответствующий бассейн коронарной артерии, имеющей значимое

атеросклеротическое поражение. Участок, где перфузия снижена как при нагрузке, так и в покое, определяется как миокард с рубцовой трансформацией [51, 52].

Основными ограничениями метода являются лучевая нагрузка и необходимость наличия участка миокарда с неизменной перфузией, который будет оцениваться как референс, что затрудняет использование ОФЭКТ у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий [51].

В соответствии с рекомендациями сцинтиграфия миокарда с нагрузкой может быть использована у пациентов со средней и высокой предтестовой вероятностью ИБС (15-85%) для выявления и оценки выраженности ишемии и объема рубцовой трансформации миокарда, а так же для оценки риска БКС (класс рекомендаций 1, уровень доказательности В) [4, 5].

1.2.2.4. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

Подобно ОФЭКТ при ПЭТ используются радиоактивные фармпрепараты, которые способны накапливаться в миокарде пропорционально интенсивности кровоснабжения его участков. В сравнении с ОФЭКТ ПЭТ-камеры обладают большей чувствительностью и пространственным разрешением, что повышает качество получаемого изображения, облегчает трактовку результатов, снижает лучевую нагрузку на пациента. Протокол исследования ПЭТ для диагностики ИБС также предусматривает двухфазное исследование – в покое и при нагрузке, которая может сводиться как к физическим упражнениям, так и к медикаментозной стимуляции. ПЭТ обладает наивысшими показателями чувствительности и специфичности (91 и 89% соответственно) в отношении выявления ишемии миокарда среди всех доступных на сегодняшний день неинвазивных тестов. Технология ПЭТ также способна оценивать миокардиальный кровоток и коронарный резерв, снижение которого позволяет диагностировать не только стенотическое поражение эпикардиальных артерий, но и патологию микрососудистого русла [4, 30, 55]. В мета-анализе R. Green показано, что коронарный резерв, вычисленный на основании ПЭТ

сканирования, является значимым предиктором БКС и летальности от всех причин. Так, при сниженном коронарном резерве для летальности от всех причин отношение рисков составило 3,78 (95% ДИ 2,39-5,97), что в три раза выше по сравнению с пациентами с сохранными значениями данного показателя [56]. Основным недостатком ПЭТ является высокая стоимость и ограниченная доступность. Кроме того, отрицательный стресс-тест свидетельствуют об отсутствии обструктивного поражения коронарного русла, но не исключает начальных стадий атеросклеротического процесса, которые требуют активных профилактических мероприятий. Данный недостаток присущ всем функциональным неинвазивным тестам, что требует сочетания их с оценкой морфологии коронарного русла при стратификации риска для пациентов. Наиболее удачной опцией для этого ввиду своей неинвазивности и широкой доступности является КТ коронарных артерий с оценкой кальциевого индекса [4, 5, 30].

1.2.2.5 Магнитно-резонансная томография сердца

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца является относительным новшеством в арсенале диагностических инструментов для выявления ишемии миокарда. Данный метод характеризуется высоким пространственным и временным разрешением, возможностью получения мультипланового изображения при отсутствии необходимости воздействия ионизирующего излучения. Использование контрастных препаратов (гадолиний, реже – йодсодержащие препараты) на фоне фармакологической стимуляции позволяет выявлять дефекты перфузии миокарда, обусловленные нарушением кровоснабжения соответствующего участка. Кроме того, МРТ позволяет оценивать степень нарушения сократимости стенки левого желудочка, выявлять патологию клапанного аппарата. Использование наиболее полных протоколов исследования с оценкой функции левого желудочка, выявления зон позднего контрастного усиления и степени перфузии миокарда позволяет увеличить диагностическую точность метода.

Прогресс в области развития аппаратного оснащения и программного обеспечения позволяет получать при помощи МРТ изображения коронарных артерий достаточно высокого качества. В небольшой работе Chen с соавт продемонстрировано качество 3-Т МР-изображений коронарных артерий сопоставимое с изображениями, полученными при помощи КТ-ангиографии. При этом среднее время МР-сканирования составило 8.8 ± 1.2 мин [57]. Критерий времени может иметь важное значение и быть причиной ограничения использования метода у пациентов, страдающих клаустрофобией. Согласно данным исследований, стресс-индуцированное нарушение сократимости миокарда левого желудочка, выявляемое на МР-сканах, обладает высокой чувствительностью и специфичностью в отношении выявления ИБС (83% и 86% соответственно, при этом использование контрастного вещества для оценки перфузии повышает чувствительность метода до 91%) [30]. В крупном мета-анализе, включившем результаты выполнения МР-сканирования у 74 470 пациентов показано, что выявление стресс-индуцированной ишемии при МРТ ассоциировано со значительно повышенным риском летальности от всех причин (ОР 1,97; 95% ДИ 1,69-2,31), кардиоваскулярной летальности (ОР 6,40; 95% ДИ 4,48-9,14), риском БКС (ОР 5,33; 95% ДИ 4,04-7,04). Выявление позднего контрастного усиления также значимо повышает риск как общей летальности, так и комбинированных конечных точек и кардиоваскулярной летальности. Негативный МР-стресс-тест ассоциируется с крайне низким риском сердечно-сосудистой смертности и инфаркта миокарда (менее 1% ежегодно) [58].

К ограничениям метода стоит отнести высокую стоимость исследования, длительность выполнения, невозможность использования у пациентов, имеющих несъемные металл-содержащие протезы и имплантированные устройства. Кроме этого, использование гадолиния в качестве контрастного препарата сопряжено с риском развития нефрогенного системного фиброза у пациентов со сниженной функцией почек.

1.2.3. Инвазивные функциональные методы

Неинвазивные методы диагностики ИБС являются отличным инструментом для первичного обследования пациента с предполагаемым или подтвержденным поражением коронарного русла, стратификации риска и определения показаний к селективной коронарографии. Однако, несмотря на продолжающееся развитие технических аспектов выполнения неинвазивных тестов, а также высокие показатели чувствительности и специфичности отдельных методов (ПЭТ), на сегодняшний день ни один из них не может быть признан «золотым стандартом» в определении показаний к реваскуляризации миокарда. Опосредованное выявление ишемии (путем оценки нарушений сократимости стенки левого желудочка или выявления очагов нарушения перфузии), высокая вариабельность оценки результатов одним и несколькими специалистами, ограничения, связанные с пациентом (ожирение, заболевания легких, прием определенных групп лекарственных препаратов), возможность получения ложноотрицательных результатов при диффузной ишемии диктуют необходимость использования более прецизионных методов выявления ишемии миокарда. Прямое измерение объемного кровотока в коронарной артерии могло бы дать наиболее точное представление о гемодинамической значимости поражения, однако приемлемого для повседневной клинической практики решения этой задачи на сегодняшний день нет. Тем не менее, более 20 лет назад внедрена и успешно используется оценка инвазивного коронарного индекса, представляющего собой фракционный резерв кровотока (ФРК). В основе концепции данного метода лежит линейная зависимость между объемом кровотока и давлением в условиях, когда сопротивление микроциркуляторного русла стремится к нулю. Устранение резистентности микрососудистого ложа достигается путем медикаментозно спровоцированной гиперемии. ФРК представляет собой отношение максимального кровотока в бассейне пораженной артерии дистальнее места сужения к максимальному кровотоку в гипотетических условиях отсутствия данного сужения. Поскольку на фоне

гиперемии объемный кровоток и давление пропорциональны, для измерения индекса используются значения давления дистальнее места сужения и давления в аорте [3].

Внедрение ФРК в клиническую практику позволило сдвинуть фокус внимания клиницистов при определении показаний к реваскуляризации миокарда с анатомических критериев на функциональные. Метод за прошедшие десятилетия накопил обширную доказательную базу и в последних клинических рекомендациях получил наивысший уровень доказательности пользы применения (1А) [4, 5].

DEFER стало одним из наиболее ранних крупных исследований, посвященных изучению ФРК. Результаты использования ФРК в рамках данного исследования прослежены на протяжении 15 лет. Основной задачей исследования являлось изучение безопасности отказа от реваскуляризации миокарда у пациентов со стабильной ИБС и ангиографически пограничными сужениями коронарных артерий со значениями ФРК более 0,75. В соответствии с дизайном исследования у 325 пациентов с пограничными поражениями коронарного русла было выполнено измерение ФРК. При значениях $\text{ФРК} \geq 0,75$, пациенты рандомизировались в группы отложенной реваскуляризации (91 пациент) и выполненной реваскуляризации (90 пациентов). Если значение ФРК оказывалось ниже 0,75 пациенту также проводилась реваскуляризация (референсная группа). На протяжении 15 лет наблюдения летальность во всех трех группах оказалась сопоставимой: 33%, 31,1% и 36,1% соответственно (между первой и второй группами ОР 1,06, 95% ДИ: 0,69-1,62, $P=0,79$). В группе отложенной реваскуляризации была достигнута значительно более низкая частота развития инфаркта миокарда по сравнению с группой проведенной реваскуляризации (2,2% и 10,0% соответственно, ОР 0,22, 95% ДИ: 0,05-0,99, $P=0,03$). Результаты данного исследования свидетельствуют о благоприятном естественном течении ИБС у пациентов с функционально незначимыми поражениями коронарного русла на фоне ОМТ. Отказ от реваскуляризации у таких пациентов не приводит к увеличению риска БКС на продолжительных

временных отрезках наблюдения. Таким образом, это исследование стало одним из первых, свидетельствующих о преимуществах физиологической оценки выраженности поражения коронарного русла над морфологической [1].

Рандомизированное исследование FAME сравнивало результаты ЧКВ на коронарных артериях, значимость сужений в которых определялась только на основании ангиографической характеристики с ЧКВ, проводимыми на артериях с показателем ФРК 0,8 и менее. По прошествии 2 лет наблюдения частота комбинированной конечной точки (летальность от всех причин, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация) в группе ангиографии статистически незначимо превысила данный показатель в группе ФРК (22,4% и 17,9% соответственно, $p=0,08$), тогда как достоверное преимущество в группе ФРК было достигнуто по изолированным показателям летальности и инфаркта миокарда (8,4% в группе ФРК и 12,9% в группе ангиографии, $p=0,02$). Также в группе ФРК среднее количество имплантированных стентов было значительно ниже, чем в группе ангиографии (1,9 и 2,7 соответственно $p<0,0001$). Среди пациентов, у которых ФРК в целевом сосуде оказался выше 0,8 (509 пациентов), частота инфаркта миокарда в течение 2 лет составила 1,8% (9 пациентов), при этом у 8 пациентов инфаркт не был связан с исходным целевым сосудом [59]. При пролонгации срока наблюдения до 5 лет, разница в частоте комбинированной конечной точки продолжала снижаться, так в группе ангиографии данный показатель составил 31%, в группе ФРК 28% (ОР 0,91, 95% ДИ 0,75-1,10; $p=0,31$). На основании полученных результатов авторы делают вывод о наибольшей пользе ФРК в первые 2 года после вмешательства, далее риск для обеих групп становится сопоставимым. Кроме этого, использование ФРК способствуют снижению количества имплантированных стентов, что оптимизирует затраты на лечение пациентов с ИБС. ЧКВ с использованием ФРК не уступает в безопасности стандартным ЧКВ под ангиографическим контролем [2].

Основные результаты, полученные в следующем исследовании FAME 2, описаны выше в вводной части.

В исследование FAME 3 было отобрано 1500 пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий для рандомизации их в группы выполнения КШ или ЧКВ под контролем ФРК. Через один год после выполнения вмешательства частота комбинированной конечной точки (смерть, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация, инсульт) в группе КШ составила 6,9% в группе ЧКВ-ФРК 10,6% (ОР 1,5; 95% ДИ 1,1-2,2), подобное расхождение в частоте не позволило признать результаты ЧКВ-ФРК не уступающими результатам КШ ($P = 0.35$ for noninferiority). При этом разница в основном была обусловлена большей встречаемостью повторной реваскуляризации в группе ЧКВ-ФРК. При рассмотрении частоты встречаемости других изолированных параметров конечной точки достоверной разницы получено не было. При этом в группе КШ статистически значимо выше была частота таких осложнений как большие кровотечения, острое повреждение почек, фибрилляция предсердий. При проведении подгруппового анализа было показано, что частота встречаемости первичной конечной точки в группе КШ и ЧКВ сопоставима, при низкой комплексности исходного поражения коронарного русла (значение Syntax Score 0-22 балла). Таким образом, исследование подтверждает преимущество выполнения КШ при сложных вариантах поражения коронарного русла [60]. Однако, в опубликованных в 2025 году 5-летних результатах данного исследования достоверной разницы по частоте комбинированной конечной точки уже получено не было (16% в группе ЧКВ и 14% в группе КШ ОР: 1,16 [95% ДИ: 0,89–1,52]; $p=0,27$). При анализе отдельных компонентов выявлено статистически значимое снижение частоты инфарктов миокарда (8% и 5% соответственно, ОР: 1,57 [95% ДИ: 1,04–2,36]), и повторной реваскуляризации (16% и 8% соответственно, ОР: 2,02 [95% ДИ: 1,46–2,79]) в группе КШ [61].

Несмотря на внушительный объем доказательной базы, свидетельствующей о пользе применения ФРК при ЧКВ, и максимальный класс рекомендаций, частота применения данной методики остается невысокой и колеблется в

зависимости от географического региона от 3 до 30% [62]. Значительным барьером перед более широким распространением ФРК помимо дополнительного технического и материального оснащения, по всей видимости, является необходимость использования гиперемии. Интракоронарное или внутривенное ведение препаратов, провоцирующих гиперемию сопряжено с риском таких осложнений как желудочковые нарушения ритма, преходящая атриовентрикулярная блокада, гипотензия, нарушение дыхания. Частота субъективного дискомфорта для пациента в виде болей в грудной клетке и чувства нехватки воздуха составляет порядка 85% [6]. Кроме того, для получения точных результатов критически важной является полнота гиперемии, что не всегда достижимо у пациентов с патологией микрососудистого русла, диффузным поражением эпикардиальных артерий, а также в случаях приема пациентом кофеина или лекарственных препаратов из группы симпатомиметиков до выполнения исследования [6, 7].

В связи с этим для дальнейшего развития внутрисосудистой коронарной физиологии был предложен ряд негеперимических индексов, не требующих медикаментозной индукции гиперемии. МРК – индекс, наиболее широко изученный и применяемый в реальной клинической практике. Теоретическое обоснование данного метода сводится к постоянному и минимальному сопротивлению дистального русла в безволновой период диастолы – промежуток времени, в течение которого и происходит измерение [3].

Индекс был изучен в достаточно большом количестве крупных исследований, и появляющиеся в последнее время отдаленные результаты носят неоднозначный характер.

iFR-SWEDEHEART – мультицентровое исследование, где 2037 пациентов были подвергнуты рандомизации в группы ЧКВ под контролем ФРК и ЧКВ под контролем МРК. Период наблюдения составил 5 лет. Частота первичной конечной точки (смерть от всех причин, инфаркт миокарда, повторная незапланированная реваскуляризация) в группе МРК составила 21,5%, в группе ФРК 19,9% (ОР: 1.09; 95% ДИ: 0.90-1.33). Статистически значимой разницы

между отдельными компонентами БКС также получено не было [63]. В подгрупповом исследовании iFR-SWEDEHEART оценены результаты у пациентов, которым на основании измерения МРК и ФРК (473 и 435 пациентов соответственно) реваскуляризация миокарда была отложена. На протяжении 5 лет наблюдения также не было получено достоверной разницы в частоте развития БКС (16.8% для ФРК и 18.6% для МРК; ОР: 1.08 [95% ДИ, 0.79– 1.48]; $P=0.63$) [64].

Схожим по дизайну оказалось исследование DEFINE-FLAIR, где рандомизации было подвергнуто 2492 пациента. Через 1 год наблюдения частота БКС в группе ФРК и МРК оказалась сопоставимой – 7% и 6,8% соответственно (разница в риске, -0,2 процентных пункта; 95% ДИ: -2,3-1,8; $P<0.001$ для «noninferiority»; ОР: 0,95; 95% ДИ, 0,68-1,33; $P=0,78$). Кроме того, частота возникновения осложнений/жалоб со стороны пациента во время проведения исследования в группе ФРК составила 30,8%, в группе МРК – 3,1% ($P<0.001$) [65]. Однако, неожиданными оказались результаты 5-летнего наблюдения за данной когортой пациентов. На данном отрезке наблюдения частота БКС также значимо не отличалась между ФРК- и МРК-группами (18,4% и 21,1% соответственно; ОР: 1,18; 95% ДИ 0.99-1.42; $P = 0.06$). Тогда как летальность от все причин оказалась выше в группе МРК (9% против 6,2% в группе ФРК; ОР: 1,56; 95% ДИ 1,16-2,09, $P<0,01$), при этом она не была обусловлена более высокими показателями инфаркта миокарда (6.3% в группе МРК и 6.2% в группе ФРК; ОР: 1,01; 95% ДИ, 0.74-1.38; $P = 0,94$), незапланированной реваскуляризацией (11.9% и 12.2% соответственно; ОР: 0.98; 95% ДИ 0.78-1.23; $P = 0.87$). Среди пациентов, у которых реваскуляризация была отложена из-за надпороговых значений индексов, достоверной разницы в значениях БКС (17,9% в группе МРК, 17,5% в группе ФРК; ОР: 1.03; 95% ДИ, 0.79-1.35; $P = 0.80$) и ее компонентов также получено не было. С другой стороны, среди пациентов, подвергнувшихся реваскуляризации на основании данных МРК, частота БКС оказалась выше (24,6%), чем в группе ФРК (19,2%) (ОР: 1.36; 95% ДИ, 1.07-1.72; $P = 0.01$).

По мнению авторов существует целый ряд моментов, указывающих на возможное отсутствие причинно-следственной связи между применением МРК и полученными в их исследовании высокими показателями летальности. Во-первых, 5-летние результаты DEFINE-FLAIR не согласуются с результатами других крупных исследований. Так, в Syntax II МРК использовался в 75% выполненных ЧКВ. После 5 лет наблюдения в когорте ЧКВ были получены низкие значения кардиальной летальности (2,8%) [66]. В наблюдательном исследовании DEFINE-LM, где оценивалась безопасность отказа от стентирования СЛКА при значениях МРК более 0,89, при медиане наблюдения 30 месяцев не было получено достоверной разницы в летальности от все причин между группами выполненной и отложенной реваскуляризации как по комбинированной конечной точке (14,6% и 9,2% соответственно; ОР: 1.45; 95% ДИ: 0.75-2.81; $p = 0.26$), так и по изолированной летальности от всех причин (4,6% и 3,7% соответственно; ОР: 1,06; 95% ДИ: 0,36-3,17; $p=0,91$) [67].

Во-вторых, повышение летальности в DEFINE-FLAIR носит изолированный характер и не сочетается с увеличением числа инфарктов миокарда и незапланированной реваскуляризации. По мнению авторов, тот факт, что в 50% летальных исходов невозможно было установить причину летальности из-за широкого географического распределения центров, участвующих в исследовании, может приводить к подобному искажению результатов. Кроме того, определенную роль, возможно, сыграла и пандемия COVID-19 [68].

Если обратиться к мета-анализам основных крупных исследований, их результаты также не однозначны. В мета-анализе Eftekhari с совт. пятилетних результатов DEFINE-FLAIR и iFR-SWEDEHEART (4511 пациентов) частота БКС была выше в группе МРК (ОР: 1,18; 95% ДИ 1,04-1,67; $P=0,012$), также как и изолированная летальность от всех причин (ОР: 1,34; 95% ДИ 1,08-1,34; $P=0,0074$). Частота инфаркта миокарда и повторной реваскуляризации не имела статистически значимой разницы в двух группах. По мнению авторов подобные расхождения в показателях БКС и летальности могут быть объяснены более частым несовпадением между МРК и ФРК при оценке поражений

проксимальных отделов ПМЖВ. Так, по данным исследования VERIFY 2 использование бинарных порогов для ФРК и МРК приводит к расхождению результатов в 20% случаев. Как правило, поражения с $\text{ФРК} \leq 0.80$ и $\text{МРК} > 0.89$ характеризуется нормальными значениями коронарного резерва (больше 2) и локализуется в ПМЖВ, которая имеет большой бассейн кровоснабжения и низкие значения сопротивления микрососудистого русла, что определяет высокие значения объемного кровотока и большой градиент давления при появлении сужения. Подобная закономерность приводит к снижению частоты отказа от реваскуляризации ПМЖВ в группе ФРК. Как известно, реваскуляризация СЛКА/проксимальной трети ПМЖВ положительно сказывается на прогнозе выживаемости пациентов [69], Учитывая также тот факт, что и в DEFINE-FLAIR и в iFR-SWEDEHEART частота отказа от реваскуляризации была выше в группе МРК, именно меньшее количество реваскуляризаций СЛКА/ПМЖВ в группе МРК могло привести к увеличению летальности в данной группе [70].

В мета-анализе Голуховой с соавт. оценены результаты лечения 2193 пациентов из рандомизированных клинических исследований, сравнивающих ЧКВ под ангиографическим контролем и ЧКВ с применением ФРК. Между группами не было получено существенной разницы по частоте БКС (ОШ: 0,78; 95% ДИ: 0,61-1,00; $p=0,05$; $I^2=0\%$), общей летальности (ОШ: 0,86; 95% ДИ: 0,51-1,44; $p=0,57$; $I^2=0\%$), незапланированной реваскуляризации миокарда (ОШ: 0,69; 95% ДИ: 0,46-1,04; $p=0,08$; $I^2=0\%$). Но применение ФРК оказалось связанным со статистически значимым снижением риска ИМ в отдаленном периоде (ОШ: 0,70; 95% ДИ: 0,50-0,99; $p=0,04$; $I^2=0\%$). Мета-анализ обсервационных исследований (165012 пациентов с ЧКВ под ангиографическим контролем и 11450 пациентов под контролем коронарной физиологии) показал преимущество использования ФРК по снижению риска общей летальности (ОР: 0,74; 95% ДИ: 0,63-0,87; $p=0,0003$), ИМ (ОР: 0,75; 95% ДИ: 0,61-0,94; $p=0,01$).

Значимой разницы по частоте БКС (ОШ: 0,97; 95% ДИ: 0,76-1,23; $p=0,81$), общей летальности (ОШ: 0,66; 95% ДИ: 0,40-1,10; $p=0,11$), инфаркта миокарда (ОШ: 0,83; 95% ДИ: 0,56-1,24; $p=0,37$), незапланированной повторной реваскуляризации (ОШ: 1,16; 95% ДИ: 0,85-1,58; $p=0,34$) между группами ФРК и МРК получено не было [71].

В мета-анализе Berry с соавт., где использовался другой подход к статистической обработке результатов этих двух исследований, использование МРК приводило к статистически значимому увеличению летальности с отношением рисков 1,34 (95% ДИ 1,08-1,65, $P=0,007$) в сравнении с группой ФРК. Значимой разницы по частоте повторных реваскуляризаций и инфаркта миокарда также получено не было [72].

Несмотря на согласующиеся результаты двух мета-анализов в 2024 году вышли рекомендации европейского общества кардиологов, где методам ФРК и МРК присвоен максимальный класс рекомендаций в отношении безопасности и эффективности использования для определения показаний к реваскуляризации миокарда.

1.3. Физиология многоуровневых поражений коронарных артерий

По мере накопления опыта использования ФРК стало очевидно, что метод пригоден не только для определения показаний к реваскуляризации миокарда, но и может быть использован в ходе ЧКВ для более обоснованного подхода к выбору тактики вмешательства.

Атеросклероз, являясь системным заболеванием, часто приводит к диффузному поражению коронарного русла. При физиологической оценке паттерна поражения, частота встречаемости диффузного варианта стенозирования может достигать 70% [73]. В таких случаях выбор оптимального участка для имплантации стента может быть непростой задачей. ФРК изначально был валидизирован в сравнении с неинвазивными маркерами ишемии у пациентов с ИБС и однососудистым ангиографически локальным поражением.

В случаях диффузных или многоуровневых поражений стандартная методика измерения ФРК с расположением датчика в дистальном отделе артерии будет отражать совокупный вклад каждого пораженного участка. Тогда как для планирования тактики ЧКВ необходимо иметь представление о роли каждого из сужений. В ряде случаев при протяженных диффузных поражениях более предпочтительной может оказаться реваскуляризация миокарда методом КШ или ОМТ. Для понимания причин, по которым при оценке вклада каждого из сужений нельзя просто опираться на значения ФРК, полученные при расположении датчика между этими сужениями, необходимо обратиться к формуле расчета потери давления в цилиндрическом сосуде.

$$\Delta P = fQ + sQ^2,$$

Где ΔP – градиент давления,

f – коэффициент трения в зоне поражения,

s – коэффициент сепарации

Q – объем кровотока через сужение

На градиент давления, образующийся в зоне сужения влияет масса факторов – степень сужения, его протяженность и геометрия, смена ламинарного характера кровотока на турбулентный, скорость кровотока, обусловленная дистальным сопротивлением. Так, в работе Uren с соавт было показано, что устранение одного из сужений приводит к снижению сопротивления и увеличению гиперемического кровотока, а поскольку меняется объемный гиперемический кровоток, изменяется и градиент давления, что следует из приведенной выше формулы. И наоборот, каждое следующее поражение будет повышать сопротивление и влиять на градиент давления, поэтому простое измерение давление-обусловленных индексов приведет к недооценке гемодинамического вклада каждого сужения [74].

Для учета особенностей взаимодействия между собой многоуровневых поражений были предложены различные варианты оценки ФРК. Pijls с соавт предложил сложное уравнение для оценки индивидуального вклада стеноза при

помощи ФРК и одним из составляющих данного уравнения являлось давление заклинивание коронарной артерии [75].

$$FFR(A)_{pred} = \frac{P_d - [(P_m/P_a) \times P_w]}{(P_a - P_m) + (P_d - P_w)}$$

$$FFR(B)_{pred} = 1 - \frac{(P_m - P_d) \cdot (P_a - P_w)}{P_a \times (P_m - P_w)}$$

Первое уравнение – для подсчета прогнозируемого ФРК после устранения дистального сужения, второе уравнение – для прогнозируемого ФРК, если первым устраняется проксимальное сужение.

P_a – среднее давление в аорте

P_d – среднее давление за стенозом

P_w – давление заклинивания коронарной артерии

Ожидаемо, такой подход не нашел широкого применения в клинической практике из-за громоздкости уравнения и необходимости баллонной окклюзии коронарной артерии.

Другой вариант оценки истинного ФРК каждого сужения – выполнение протяжки датчика на фоне гиперемии. Подход заключается в первоначальном устранении сужения, имеющего максимальное значение ΔP . Далее повторно индуцируется гиперемия и при значениях ФРК 0,8 устраняется следующее сужение с максимальным ΔP . Данный подход был апробирован в нескольких небольших обсервационных исследованиях. В работе Kim с соавт. протяжка датчика ФРК на фоне гиперемии была выполнена у 131 пациента (141 артерия/298 поражений) с множественными пограничными сужениями в одной коронарной артерии. В общей сложности измерение ФРК было произведено 239 раз, при этом каких-либо осложнений отмечено не было. Отказ от имплантации стента на основании данных ФРК имел место в 61,1% сужений. При медиане наблюдения 509 дней только в одном случае потребовалась повторная реваскуляризация в связи с внутривенным рестенозом. В исследовании

показано, что в среднем повышение градиента на неосновном стенозе после первичного стентирования происходит с $7,7 \pm 5,9$ мм рт ст до $10,9 \pm 7,8$ мм рт ст, что свидетельствует о высокой вероятности недооценки значимости одного из поражений на основании первичной протяжки и подтверждает критическую важность повторной оценки ФРК после устранения одного из сужений [76].

В небольшой работе Modi с соавт. сравнивались результаты измерений ФРК при помощи КТ (ФРК_{кт}), инвазивного ФРК (ФРК_и), а также точность прогнозирования эффекта стентирования на основании протяжки датчика ФРК и нового программного обеспечения для компьютерного томографа, позволяющего оценивать индивидуальный вклад каждого сужения в ограничение кровотока на основании математического 3D моделирования. На первом этапе выполнялась КТ с измерением ФРК и оценкой вклада каждого сужения обычным путем, а также при помощи программного моделирования. Далее в катетеризационной лаборатории проводилось измерение инвазивного ФРК с протяжкой датчика. Затем после стентирования одного из сужений проводилось повторное измерение для получения истинного значения ФРК оставшегося сужения. В итоге, получена умеренно хорошая корреляция между ФРК_{кт} и ФРК_и ($R=0.71$; $P<0.001$). Между ФРК, полученным после стентирования, и прогнозируемым ФРК имелось значительное расхождение как в сравнении с инвазивным результатом (среднее расхождение 0.06 ± 0.05 ; $P<0.001$, 42% ошибок), так и в сравнении с результатом КТ (0.05 ± 0.06 ; $P<0.001$, 37% ошибок). Тогда как при сравнении реально полученного ФРК с прогнозируемым значением, полученным при помощи математического моделирования, процент ошибок снизился до 7% (0.01 ± 0.05 ; $P<0.001$). Таким образом, только математический учет гемодинамического взаимодействия между сужениями, обусловленного гиперемическим кровотоком, позволяет минимизировать ошибки в оценке значимости каждого сужения методом ФРК [77].

В отличие от гиперемического кровотока, кровоток покоя остается неизменным до тех пор, пока сужение коронарной артерии не приобретает критический характер. Постоянство базального кровотока обеспечивается ауторегуляцией коронарного русла путем повышения выработки эндогенного аденозина и оксида азота, изменением миогенного тонуса стенки артерии, а также нейрогуморальным регулированием и снижением сопротивления микроциркуляторного русла. В работе Nijjer, S с соавт показано, что в отличие от гиперемического кровотока, который начинает снижаться при наличии сужений, имеющих ФРК менее 0,9 ($p < 0,01$), кровоток покоя значимо не меняется вплоть до значений ФРК на стенозе $< 0,6$, что соответствует ангиографической степени сужения порядка 85-90% по диаметру ($p = 0,16$). Таким образом, для кровотока покоя не характерно взаимовлияние стенозов, описанное выше, которое имеет место при измерении гиперемического кровотока [78]. Отсутствие подобного взаимовлияния открывает возможности для более точного и простого изучения гемодинамического вклада каждого суженного участка при диффузных и многоуровневых поражениях путем измерения физиологических индексов покоя. При этом судить о значимости каждого поражения можно, оценивая скачки значений индекса во время протяжки датчика. Для упрощения выполнения таких измерений в условиях реальной клинической практики различными компаниями были предложены специальные программные решения, позволяющие выполнять картирование индекса МРК. Принцип картирования заключается в наложении ангиографических изображений и значений МРК, полученных при выполнении протяжки датчика. В результате, создается изображение артерии с привязкой значений МРК, соответствующих каждому участку сосуда. Корегистрация индекса покоя позволяет также прогнозировать физиологический эффект от имплантации стента в конкретный суженный участок, что может быть очень важным инструментом при планировании ЧКВ на сложных многоуровневых вариантах поражения коронарных артерий. На сегодняшний день наибольший опыт использования

подобного «виртуального стентирования» накоплен с технологией SyncVision, разработанной компанией Volcano.

В таблице 1 представлены результаты первых исследований, проведенных в клинических условиях, направленных на изучение точности прогнозирования физиологического эффекта ЧКВ на основании измерения МРК.

Автор, год	<u>Nijjer</u> , S, 2014 г	<u>Kikuta</u> , Y (iFR Gradient), 2018 г	Kawase, Y, 2018 г	Matsuo, 2021 г
Количество артерий	32	168	73	70
Построение карты	Да	Да	Нет	Да
Средняя разница измерений	0.016±0.004	0.011±0.004	0.036±0.037	0.029±0.099
Степень корреляции между МРКпр и МРКф	r=0.97, p < 0.001	r =0.73, p < 0.001	r = 0.756, p < 0.001	(r = 0.624, p < 0.001)
Процент ошибки	Нет данных	1.4±0.5% error.	Нет данных	Нет данных
Снижение протяженности стентирования	Да	Да	Не оценивалось	да

Таблица 1. Основные исследования, посвященные изучению точности прогнозирования физиологического эффекта стентирования на основании протяжки датчика МРК.

Во всех приведенных работах достигнута высокая степень корреляции между прогнозируемым МРК, полученным при выполнении виртуального стентирования, и МРК, измеренным после фактически выполненной имплантации и оптимизации стента. Обращает на себя внимание также снижение протяженности стентированного сегмента за счет непокрытия функционально незначимых стенозов, выявленных при выполнении протяжки датчика МРК. Способно ли применение МРК при ЧКВ на диффузных и многоуровневых поражениях улучшать отдаленные клинические результаты – вопрос на сегодняшний день пока открытый. В 2024 году опубликованы результаты исследования iLARDI, в котором 100 пациентов с диффузными и многоуровневыми поражениями коронарных артерий были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы ЧКВ с корегистрацией МРК и ЧКВ под

ангиографическим контролем. В первой группе получено значимое снижение протяженности стентированного участка в сравнении с группой ангиографии ($32,7 \pm 17,2$ мм и $43,1 \pm 14,9$ мм соответственно (средняя разница, $-10,4$ мм; 95% ДИ, $-16,9$ до $-4,0$; $p = 0,002$). В течение одного года наблюдения в первой группе имелось статистически незначимое увеличение частоты повторной реваскуляризации целевой артерии (6,1% против 1,9%, $p = 0,319$), частота возврата стенокардии также оказалась сопоставимой в обеих группах (0% и 4% соответственно, $p = 0,494$) [83].

На начало 2025 года более 2000 пациентов включено в многоцентровое рандомизированное исследование DEFINE-GPS, также направленное на сравнение результатов ЧКВ с картированием МРК и ЧКВ с ангиографией. По истечении двух лет наблюдения планируется сравнить частоту как основных клинических конечных точек – общая летальность, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация, так и качества жизни, частоту повторных госпитализаций в связи с прогрессированием стенокардии, экономическую составляющую (NCT04451044). Публикация результатов данного исследования предоставит первое понимание клинической целесообразности использования методики виртуального стентирования.

Глава 2. Материалы и методы

2.1 Дизайн исследования

В ходе проведения одноцентрового ретро- и проспективного контролируемого исследования выполнена проверка следующих гипотез:

Гипотеза 1 (1 этап). В соответствии с этой гипотезой технология виртуального стентирования обладает высокой точностью в отношении прогнозирования значения МРК, получаемого после выполнения процедуры стентирования коронарных артерий. Для проверки данной гипотезы произведена оценка степени корреляции между прогнозируемым на основании виртуального стентирования и фактически полученным постпроцедуральным показателем МРК у 50 пациентов с многоуровневым поражением коронарных артерий и сужениями 40-90% (основная группа).

Критерии включения в основную группу:

- пациенты с хронической ИБС и документально подтвержденной ишемией миокарда;
- пациенты с наличием диффузного или тандемного поражения одной или более коронарной артерии со стенозами 40-90%;
- исходный показатель МРК в целевой артерии 0,89 и ниже.

Критерии исключения:

- выраженное снижение сократительной способности левого желудочка (ниже 35%);
- острый коронарный синдром
- выраженный кальциноз коронарных артерий, требующий выполнения ротационной атерэктомии
- локальные поражения коронарной артерии по данным КАГ

Таким образом, на первом этапе произведена оценка первичной конечной точки исследования – степень корреляции между МРК_{пр} и МРК_ф. Кроме этого, на данном этапе изучено влияние картирования МРК и виртуального

стентирования на планирование тактики ЧКВ. Для этого сравнивались такие показатели как:

- средняя протяженность поражения по данным КАГ и по данным протяжки датчика МРК;
- среднее количество поражений, локализующихся в одной артерии, по данным КАГ и по данным протяжки датчика МРК;
- среднее количество стентов, требуемое для реваскуляризации одной артерии, по данным КАГ и по данным протяжки датчика МРК;
- частота расхождения данных КАГ и МРК в отношении протяженности поражения, количества поражений в одной артерии и количества стентов, требуемого для реваскуляризации одной артерии.

Гипотеза 2 (2 этап). В соответствии со второй гипотезой использование технологии виртуального стентирования в ходе ЧКВ на многоуровневых поражениях коронарных артерий позволяет улучшать клинические результаты эндоваскулярного лечения ИБС. Для подтверждения данной гипотезы произведено сравнение непосредственных и отдаленных результатов ЧКВ, выполняемых под ангиографическим контролем и под контролем МРК. С этой целью путем ретроспективного отбора сформирована группа сравнения (n= 50) – пациенты с многоуровневым поражением коронарных артерий с сужениями 40-90%, которым ЧКВ выполнялось под ангиографическим контролем.

Критерии включения:

- пациенты с хронической ИБС и документально подтвержденной ишемией миокарда;
- пациенты с наличием диффузного или тандемного поражения одной или более коронарной артерии со стенозом (ами) 40-90%;

Критерии исключения:

- выраженное снижение сократительной способности левого желудочка (ниже 35%);
- острый коронарный синдром

- выраженный кальциноз коронарных артерий, требующий выполнения ротационной атерэктомии
- локальные поражения коронарной артерии по данным КАГ

На данном этапе оценены вторичные конечные точки исследования:

- свобода от общей летальности
- свобода от инфаркта миокарда
- свобода от повторной реваскуляризации целевого поражения
- свобода от возврата клиники стенокардии

2. 2. Характеристика пациентов исследуемых групп

В основную группу в течение двух лет проводился проспективный набор 50 пациентов в соответствии с критериями включения. В группу сравнения произведен ретроспективный отбор 200 пациентов, отвечающих критериям включения – наличие документированной ишемии миокарда (неинвазивные стресс-тесты), тандемное или диффузное поражение крупных эпикардиальных артерий. Далее для минимизации смещения отбора и обеспечения сопоставимости групп был использован метод Propensity score matching (PSM) смоделированный с учетом следующих показателей: пол, возраст, фракция выброса левого желудочка, Syntax Score, максимальная степень сужения и протяженность целевого поражения, наличие факторов риска, отягощающих течение ИБС (курение, инфаркт миокарда в анамнезе, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность). В результате были получены уравновешенные группы по наблюдаемым показателям (50 пар пациентов) (таблица 2 и 3).

	Группа				р
	группа сравнения		основная		
	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	
возраст	67,34	7,623	65,60	9,495	0,200
ФВ ЛЖ	55,968	8,9498	57,184	9,6990	0,936
Syntax	15,780	9,3493	17,967	7,9282	0,144
МАХ ст суж по АГ	83,10	6,380	80,40	7,412	0,080
длина поражения по АГ	59,16	16,867	61,28	19,072	0,368

Таблица 2. Результат использования метода PSM при отборе пациентов по количественным признакам.

		Группа		Всего	р
		группа сравнения	основная		
Мужской пол	0	14	17	31	0,517
	1	36	33	69	
гипертензия	0	3	4	7	1,000
	1	47	46	93	
дислипидемия	0	21	29	50	0,110
	1	29	21	50	
диабет	0	40	36	76	0,349
	1	10	14	24	
ХПН	0	46	47	93	1,000
	1	4	3	7	
курение	0	29	32	61	0,539
	1	21	18	39	
ИМ в анамнезе	0	34	31	65	0,529
	1	16	19	35	
тандемное поражение по КГ	0	18	18	36	1,000
	1	32	32	64	

Таблица 3. Результат использования метода PSM при отборе пациентов по качественным признакам.

Среди пациентов первой группы преобладали мужчины – 33 пациента (66%). Средний возраст на момент вмешательства составил 65,6 лет (45-89 лет). Во второй группе также преобладали пациенты мужского пола (n=36, 72%), средний возраст на момент вмешательства – 67,34 года (49-84 лет)

Распределение пациентов обеих групп по возрасту представлено на рисунке 1

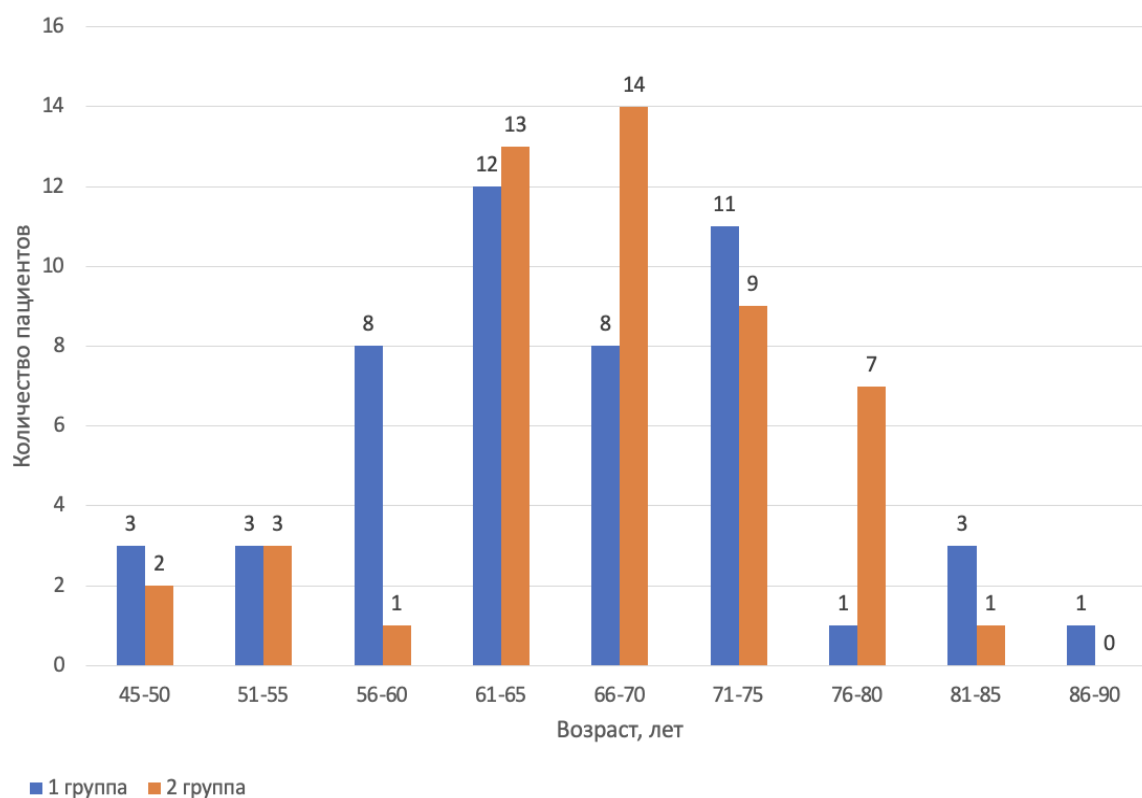


Рисунок 1. Распределение пациентов по возрасту

Среднее значение фракции выброса левого желудочка в первой группе составило $57,2 \pm 9,7\%$, во второй группе – $55,9 \pm 8,9\%$ ($p=0,936$). Распределение пациентов исследуемых групп в зависимости от фракции выброса левого желудочка представлено на рисунке 2.

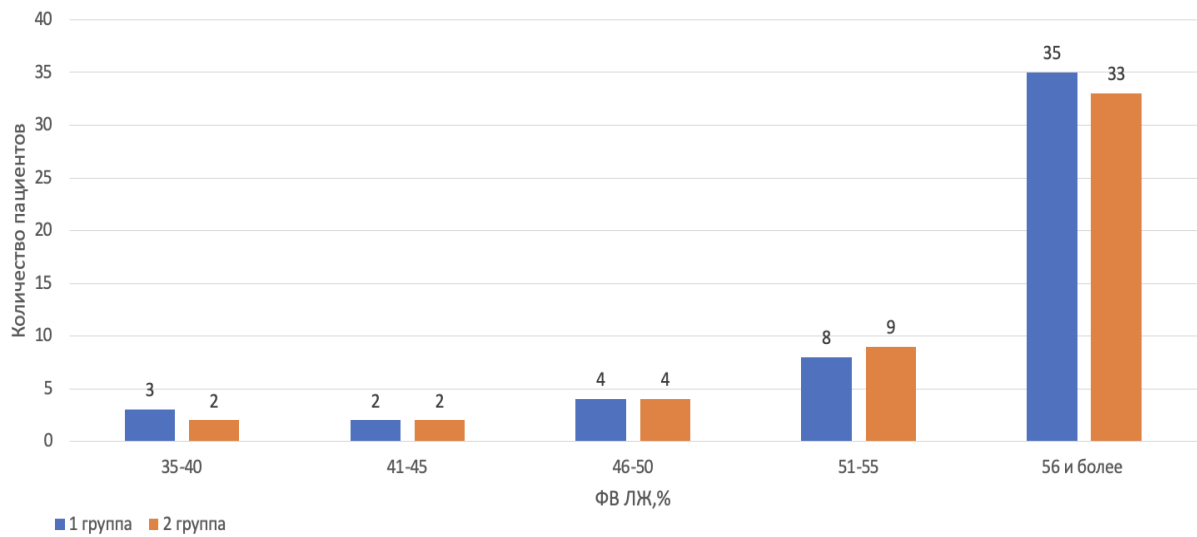


Рисунок 2. Распределение пациентов по величине фракции выброса левого желудочка

Распределение частоты встречаемости факторов риска ИБС в обеих группах после проведения псевдорандомизации представлена на рисунке 3

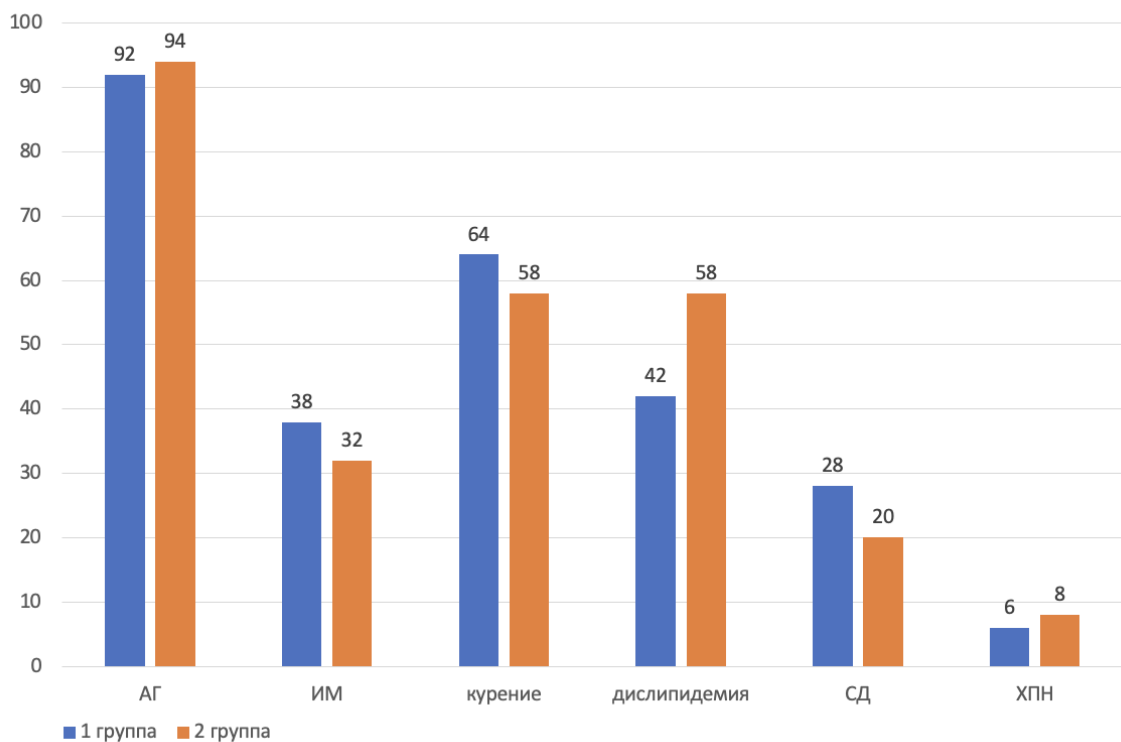


Рисунок 3. Частота встречаемости факторов риска ИБС в исследуемых группах.

Исходная ангиографическая характеристика поражений у пациентов исследуемых групп.

Ангиографическая характеристика поражений у пациентов изучаемых групп представлена в таблице 4. ЧКВ с использованием картирования МРК и виртуального стентирования у 38 пациентов (76%) выполнено в ПМЖВ, у 11 пациентов (22%) в правой коронарной артерии (ПКА), и у одного пациента (2%) в огибающей ветви (ОВ). Средняя степень сужения по данным КАГ составила $80,4 \pm 7,4\%$, средняя протяженность участка, который основываясь на ангиографической картине планировалось подвергнуть стентированию – $61,3 \pm 19,1$ мм. В группе сравнения целевой артерией являлась ПМЖВ у 30 пациентов (60%), ПКА у 19 пациентов (38%), ОВ – у одного пациента (2%). Средняя степень сужения составила $83,1 \pm 6,4\%$, средняя протяженность поражения - $59,16 \pm 16,9$. В соответствии с ангиографической картиной распределение поражений по тандемным и диффузным оказалось равнозначным в обеих группах и составило 32 (64%) и 18 (36%) соответственно. Ангиографически локальные поражения не включались в данное исследование.

Локализация поражений		
	Основная группа	Группа сравнения
ПМЖВ, n (%)	38 (76.0)	30 (60)
ОВ, n (%)	1 (2.0)	1 (2.0)
ПКА, n (%)	11 (22.0)	19 (38)
Характеристика поражений		
Локальные, n (%)	0 (0)	0 (0)
Тандемные, n (%)	32 (64)	32 (64)
Диффузные, n (%)	18 (36)	18 (36)
Средняя степень сужения, %	$80,4 \pm 7,4$	$83,1 \pm 6,4$
Средняя протяженность поражения, мм	$61,3 \pm 19,1$	$59,16 \pm 16,9$

Таблица 4. Ангиографическая характеристика поражений в изучаемых группах пациентов.

В обеих группах преобладали пациенты с низкой комплексностью поражения коронарного русла, оцененной по шкале Syntax Score (рисунок 4).

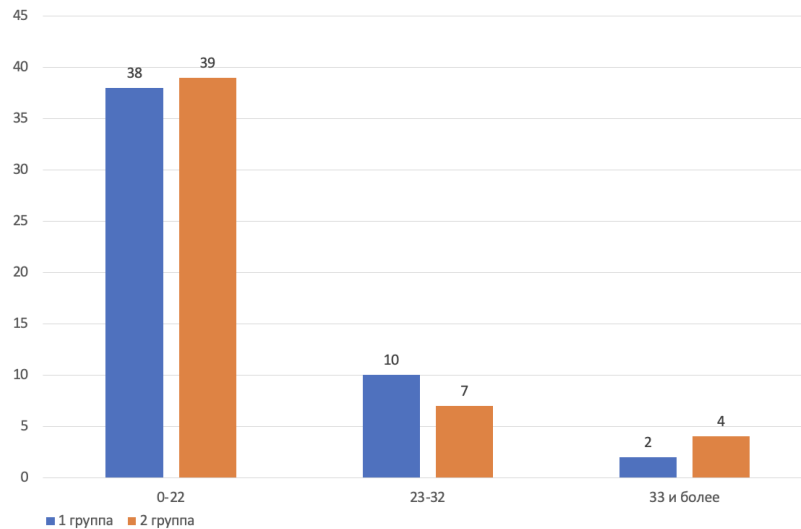


Рисунок 4. Распределение пациентов в обеих группах в зависимости от показателя Syntax Score.

В соответствии с использованными ангиографическими критериями распределение частоты тандемных и диффузных поражений в исследуемых группах оказалось равномерным – по 32 и 18 тандемных и диффузных поражений соответственно (рисунок 5).

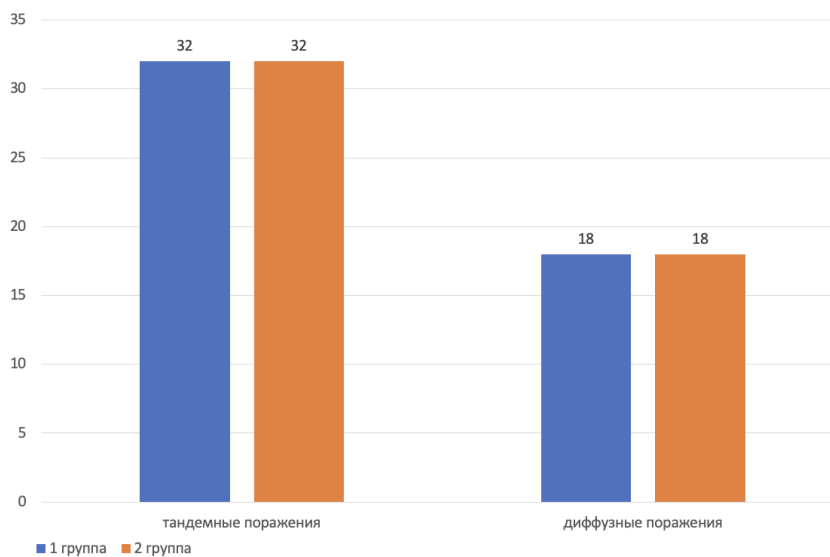


Рисунок 5. Соотношение тандемных и диффузных поражений в исследуемых группах.

Все пациенты были обследованы в соответствии со стандартным алгоритмом с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Инструментальная диагностика включала в себя выполнение как неинвазивных, так и инвазивных методов верификации ишемии миокарда.

2.3. Методы исследования

2.3.1 Электрокардиография в покое и с нагрузкой

ЭКГ в покое выполнялось с использованием записи с трех стандартных, трех усиленных и шести грудных отведений. При этом фиксировалась частота сердечных сокращений (ЧСС), характер ритма, положение электрической оси сердца, признаки ишемических и постинфарктных изменений, гипертрофии левого желудочка. При выполнении стресс-теста использовался велоэргометр или тредмил с применением стандартных протоколов исследования. Критериями прекращения исследования являлись достижение субмаксимальной частоты сердечных сокращений, появление таких симптомов как выраженная усталость, одышка, боль в груди, резкое снижение или повышение артериального давления (АД), смещение сегмента ST более 1 мм выше или ниже изолинии, нарушения ритма и проводимости, головокружение или потеря сознания. Проба считалась положительной при возникновении стенокардии с интенсивностью симптомов более 3 баллов по шкале Борга, появление косонисходящей или горизонтальной депрессии сегмента ST более 1 мм, желудочковых нарушений ритма, снижение АД на 10 мм рт ст и более.

2.3.2 ЭХО-кардиография в покое и в сочетании со стресс-тестом

ЭХО-КГ в покое выполнялась по стандартной методике с использованием 2,5-5 МГц датчиков из парастернального, апикального, субкостального доступов на аппаратах «Phillips EPIQ7», «Phillips IE 33». В ходе исследования проводилась оценка сегментарной сократимости, глобальной сократимости левого желудочка

по методике Simpson, рассчитывались линейные размеры и объемы полости левого желудочка. Оценивалось состояние клапанного аппарата сердца, наличие возможных осложнений ИБС – аневризма левого желудочка, тромбообразование, разрыв межжелудочковой перегородки, отрыв хорд митрального клапана.

При выполнении стресс-теста после первоначальной записи изображений в положении лежа на левом боку, пациент переходил на велоэргометр или тредмил. Начальная нагрузка на велоэргометре составляла 25-50 Вт с дальнейшим увеличением на 25 Вт каждые 2-3 минуты. При использовании тредмила длительность ступени составляла 3 минуты, уровень нагрузки определялся в метаболических единицах. Во время физической нагрузки непрерывно проводилась регистрация ЭКГ, уровня артериального давления, проводился контроль симптомов у пациента (одышка, головокружение, боль в груди).

Критерии прекращения стресс-теста аналогичны таковым при выполнении ЭКГ с нагрузкой. После прекращения нагрузки повторно выполнялась ЭХО-КГ с оценкой кинетики стенок и фракции выброса левого желудочка с последующим сравнением с исходными данными. Проба считалась положительной при возникновении стенокардии с интенсивностью симптомов более 3 баллов по шкале Борга, появление косонисходящей или горизонтальной депрессии сегмента ST более 1 мм, желудочковых нарушений ритма, снижение АД на 10 мм рт ст и более, появление или увеличение нарушений сократимости левого желудочка в двух сегментах и более, снижение фракции выброса левого желудочка на 5% и более.

2.3.3 Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, полиэмиссионная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография

Данные исследования выполнялись у пациентов при несогласованности клинических и инструментальных данных с данными коронарографии, при необходимости использования дополнительных методов верификации ишемии

миокарда, при имеющихся ограничениях к выполнению физической нагрузки или отсутствии возможности достижения должного уровня нагрузки.

2.3.4 Коронарография

Коронарография выполнялась в стандартных проекциях с использованием трансрадиального доступа. Далее для включения пациента в основную группу исследования оценка коронарограмм производилась «эндоваскулярным консилиумом», состоящим из трех специалистов, имеющих опыт выполнения более 300 ЧКВ в год. Ангиографическими критериями включения являлось наличие сужений 40-90% по диаметру, имеющих тандемный или диффузный характер. К тандемным поражениям были отнесены поражения, локализующиеся в одной артерии и отграниченные друг от друга непораженным сегментом протяженностью 3 и более референсных диаметра сосуда. К диффузным сужениям относились стенозы более 40% по диаметру и протяженностью, превышающей 20 мм. Ангиометрия с целью определения степени и протяженности сужения выполнялась на ангиографе Phillips Azurion 7 (Голландия). Далее «эндоваскулярный консилиум» на основании ангиографии разрабатывал тактику выполнения ЧКВ. Определялись целевые поражения и планируемое количество имплантируемых стентов с подсчетом общей протяженности стентированного сегмента. Указанные параметры фиксировались в протоколе исследования.

Результат коронарографии у пациентов группы сравнения оценивался консилиумом ретроспективно с использованием аналогичных критериев.

2.4. Методы статистической обработки данных

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Статистический анализ проводился с использованием программы R 4.5.2 (R Foundation for Statistical Computing). Количественные показатели оценивались на

предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка, а также показатели асимметрии и эксцесса. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение были представлены в виде средних арифметических величин (М) и со стандартным отклонением (SD). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении средних показателей, рассчитанных для связанных выборок, использовался парный t-критерий Стьюдента. Для сравнения относительных показателей, характеризующих связанные совокупности, нами использовался тест МакНемара. Корреляционный анализ проводился по методу Пирсона. Значения коэффициента корреляции r_{xy} интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока. Согласованность различных диагностических методов оценивалась с помощью метода Бланда-Альтмана. При этом рассчитывались среднее значение и стандартное отклонение разности измерений. Поиск предикторов расхождения между прогнозируемым МРК и реально полученным после стентирования показателем МРК («плохой согласованности») выполнялся при помощи метода бинарной логистической регрессии. Выбор метода обусловлен тем, что зависимая переменная является дихотомической, а независимые переменные характеризуют как категориальные, так и количественные признаки. Отбор независимых переменных производился методом пошаговой прямой селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальда. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Оценка отдаленных результатов проводилась путем анализа времени до наступления клинических исходов. Для выбранных конечных точек (летальность, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация целевой артерии, возврат стенокардии, комбинированная конечная точка (БКС) выполнялось построение кривых Каплана-Майера. В качестве временной переменной использовалась длительность наблюдения до наступления события (месяцы), либо до окончания наблюдения. Цензурировались наблюдения в которых событие не наступало к моменту окончания исследования.

Для сравнения кривых выживаемости между группами применялся лог-ранговый тест. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$. Для количественной оценки межгрупповых различий дополнительно рассчитывали показатели относительного эффекта в виде отношения рисков (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Для выявления предикторов наступления конечных точек исследования в основной группе выполнен анализ времени до наступления первого события методом регрессии пропорциональных рисков Кокса. В качестве зависимой переменной использовали время наблюдения (месяцы) до наступления события, либо до момента цензурирования. В модель включены бинарные предикторы, отражающие морфологические особенности исходного поражения и физиологический результат первичного вмешательства («тандемное»/«диффузное поражение»; «подпороговое значение МРК (0,89 и менее)»; «субоптимальный физиологический результат (МРК 0,90-0,94)»). Из-за малого числа событий и бинарного характера предикторов для повышения устойчивости коэффициентов применена пенализированная модель Кокса с L2-регуляризацией (ridge). Результаты представлены в виде отношения рисков с 95% доверительным интервалом и значениями p . Уровень статистической значимости принят равным $p < 0,05$.

Глава 3. Методика выполнения чрескожного коронарного вмешательства с использованием картирования показателя МРК и технологии виртуального стентирования

3.1. Первый этап вмешательства – физиологическая оценка исходного поражения

Предпочтительным доступом для выполнения ЧКВ у пациентов основной группы был трансрадиальный доступ. После установки интродьюссера проводилась гепаринизация из расчета 100 ЕД/кг массы тела пациента. Далее в целевую артерию устанавливался гайд-катетер. Так как использование гайд-катетера с боковыми отверстиями искажает результат измерения МРК, данная модификация катетеров не использовалась. Перед выполнением ангиографии интракоронарно вводилось 200 мкг раствора нитратов. После получения необходимых ангиографических проекций измерялся МРК. Для этого после подготовки 0,014'' проводник с датчиком давления (Verrata Plus, PHILIPS/Volcano, Amsterdam, The Netherlands) устанавливается в устье коронарной артерии и проводится нормализация. Для оптимальной нормализации участок коронарной артерии, где нормализуется датчик, не должен быть вовлечен в атеросклеротический процесс, а гайд-катетер должен иметь коаксиальное положение с просветом артерии и не упираться в ее стенки. Проводится промывание системы физиологическим раствором для полного удаления контрастного вещества, Y-коннектор должен быть герметично закрыт, при использовании направителя для коронарного проводника, его необходимо извлечь и не использовать в дальнейшем непосредственно во время измерений. После нормализации кривых давления датчик проводится в дистальный отдел целевой артерии, при этом он должен быть позиционирован не менее чем на 20 мм дистальнее окончания зоны поражения в соответствии с ангиографическими данными. Полученный в данном участке показатель МРК фиксировался в протоколе исследования. На следующем этапе проводилось построение

физиологической карты. Для этого на ангиографическом аппарате необходимо выбрать настройки максимальной жесткости копии и увеличение. Далее под рентгеноскопическим контролем проводится мануальная обратная протяжка проводника с постоянной скоростью, пока датчик не окажется на уровне кончика гайд-катетера. Если в данной точке наблюдается отклонение значения МРК от 1,0 более чем на 0,02, это расценивается как дрейф кривой, что требует повторения нормализации и всех измерений. При отсутствии дрейфа рентгеноскопическое изображение сохраняется и затем, не изменяя положение стола и С-дуги, выполняется ангиография. После этого на консоли аппарата (SyncVision, Philips/Volcano, Amsterdam, The Netherlands) в автоматическом режиме появляется физиологическая карта, представляющая собой результат наложения значений МРК, полученных в каждой конкретной точке артерии, на ангиографическое изображение.

На рисунке 6 приводится пример подобной физиологической карты.

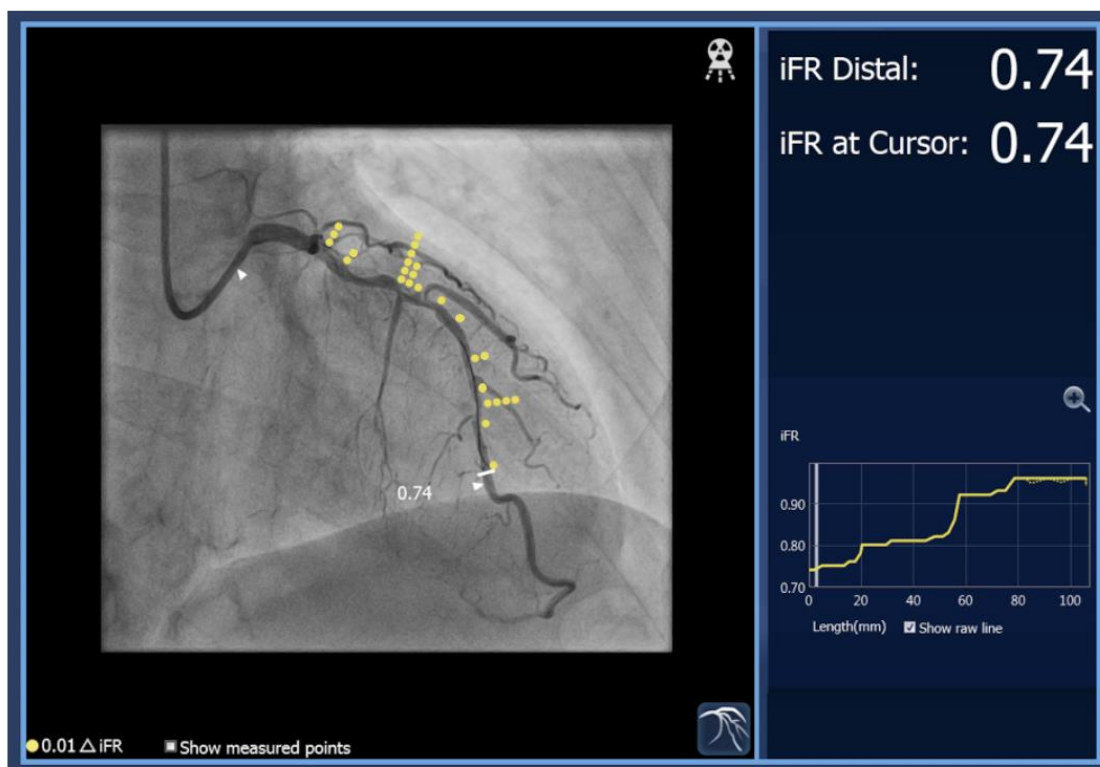


Рисунок 6. Физиологическая карта распределения значений МРК, полученная при протяжке датчика.

Карта отображает распределение градиентов давления, где одному желтому кружку соответствует 0,01 значения МРК. iFR distal – соответствует значению

МРК, полученному в дистальном отделе артерии, iFR at cursor – значение МРК, в каждой конкретной точке артерии, на которую будет установлен курсор (на рисунке – белая линия). Белые треугольники обозначают место начала и окончания записи протяжки датчика.

Далее в соответствии с дизайном исследования, исходя из полученной кривой значений индекса, производилась реклассификация поражения по протяженности. На рисунке 7 представлены примеры полученных в ходе исследования кривых, отражающих наиболее характерные паттерны, свойственные различным вариантам поражений коронарных артерий.

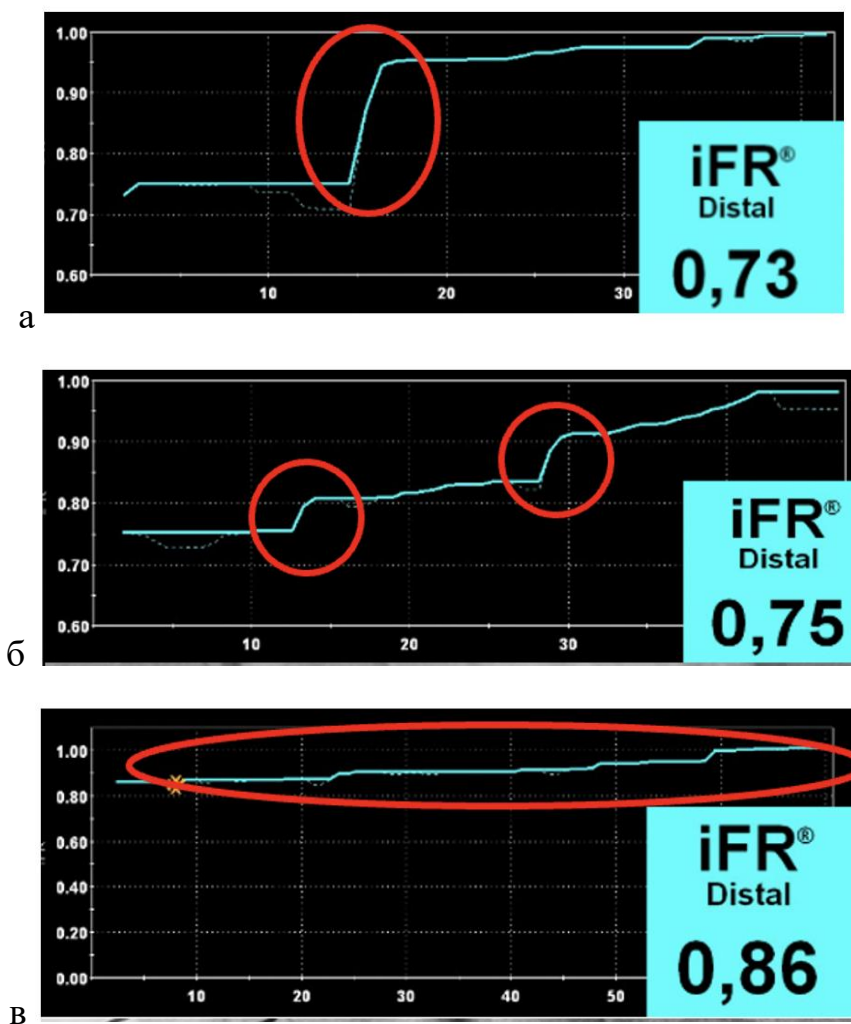


Рисунок 7. Примеры кривых значений индекса МРК при различных вариантах поражений коронарных артерий;

- а. локальное поражение
- б. тандемное поражение
- в. Диффузное поражение

Физиологическая кривая при локальном поражении характеризуется резким скачком на 0,03 единицы и более (обозначен на рисунке красным кругом). По протяженности восходящий отдел кривой не превышает 20 мм при проецировании на горизонтальную ось графика. Тандемное поражение представляет собой два и более пика, разделенные между собой участком артерии, на протяжении которого ΔMPK не превышает 0,03 при проецировании на вертикальную ось графика. При диффузном поражении кривая имеет постепенный восходящий характер по направлению от дистального к проксимальному отделу артерии [84].

Программное обеспечение модуля для виртуального стентирования позволяет получать прогнозируемые значения МРК при имплантации стента в определенный участок артерии. На рисунке 8 представлен пример выполнения виртуального стентирования.

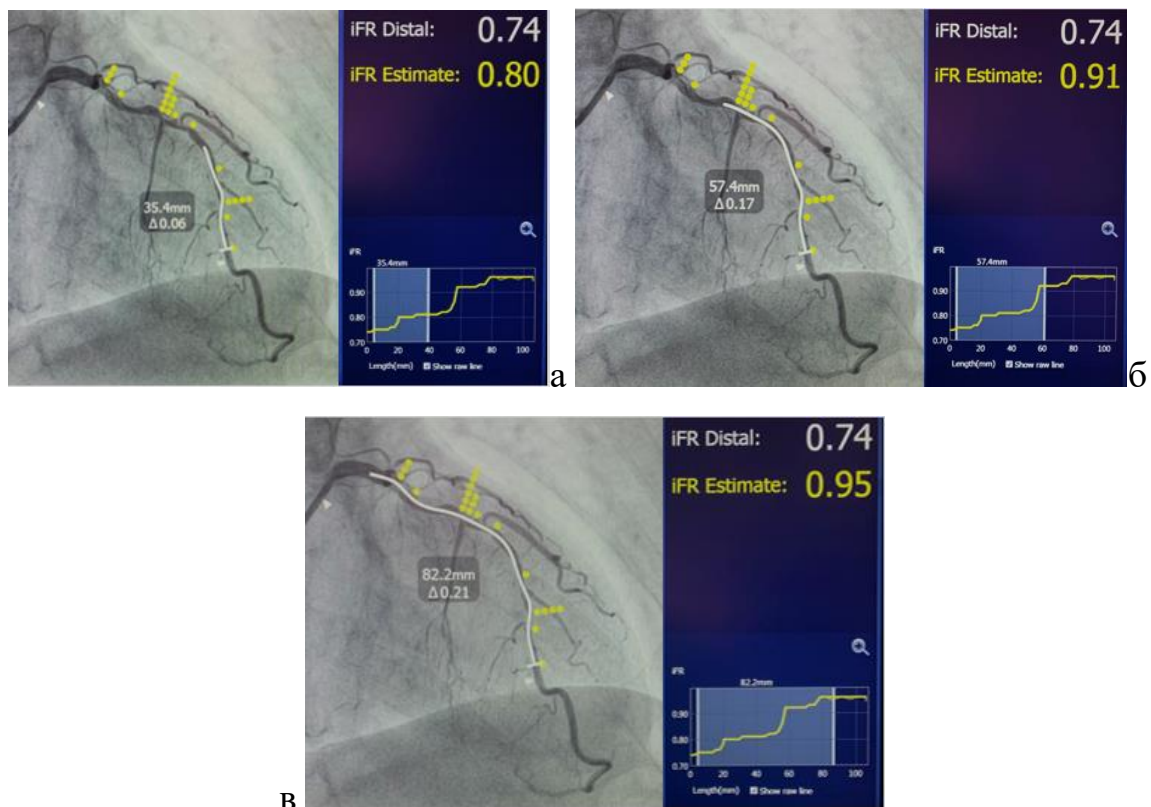


Рисунок 8. Примеры вариантов виртуального стентирования.

А. виртуальная имплантация стента в дистальный отдел целевой артерии

Б. виртуальное стентирование с устранением поражений на среднем и дистальном уровнях

В. Виртуальное стентирование с захватом поражений на трех уровнях.

На иллюстрациях белая линия соответствует выбранному оператором участку для имплантации стента, iFRestimate – прогнозируемое значение МРК при данном варианте стентирования, iFRdistal – значение МРК в дистальном сегменте сосуда. Программное обеспечение позволяет прогнозировать физиологический результат имплантации стента в определенный участок коронарной артерии путем суммирования исходного показателя МРК (iFRdistal) с той дельтой значения, которая соответствует выбранной зоне

В ходе исследования при определении целевого сегмента стентирования мы ориентировались на достижение постпроцедурного значения МРК 0,95 и более. При этом в ситуациях, когда для повышения МРК с 0,90 до ,95 требовались имплантация дополнительного стента, либо существенное увеличение протяжённости стентированного участка, от расширения объёма стентирования воздерживались. Заканчивался данный этап вмешательства фиксацией в протоколе исследования физиологической классификации поражения, его физиологической протяженности, количества стентов, которое потребуется для его устранения, а также прогнозируемого значения МРК (МРКпр).

3.2. Имплантация стента

Имплантация стента(ов) проводилась по стандартной методике. У 100% пациентов использовались стенты с лекарственным покрытием. Выбор лекарственного покрытия и количества стентов для покрытия всей физиологически значимой зоны поражения производился исходя из имеющийся на момент вмешательства линейки устройств. Подбор диаметров стентов и баллонов для постдилатации проводился на основании ангиографических данных, внутрисосудистая визуализация в данном исследования рутинно не применялась.

3.3 Физиологический контроль результата вмешательства

После баллонной оптимизации стентированного участка и получения удовлетворительного ангиографического результата (остаточное сужение менее 20% по диаметру, кровотока TIMI III) проводилось измерение фактически полученного после стентирования МРК. Хорошей согласованностью между МРКпр и МРКф являлась разница 0,02 единицы и менее. При получении показателя МРК меньше 0,95, а также при расхождении МРКпр и МРКф на 0,03 и более выполнялась повторная протяжка датчика и построение физиологической карты по описанной выше методике.

Картирование показателя МРК после стентирования позволяет выявить участок с падением давления, который может локализоваться внутри стента и свидетельствовать о его недораскрытии или же быть вне стентированного сегмента при появлении новых участков градиентов, что, как правило, связано с исходно имеющимся сужением более 90%.

Если после дополнительных постдилатаций разница между МРКпр и МРКф по-прежнему оказывалась 0,03 и более, пациент распределялся в группу «плохой» согласованности, при меньшей разнице – в группу «хорошей» согласованности.

Дополнительный стент имплантировался в случаях, когда МРКф не превышал 0,89 и при этом имелся участок градиентов давления, не отображенный на исходной карте. Так же при решении вопроса об имплантации дополнительного стента принимались во внимание диаметр артерии на данном уровне и наличие приемлемой «посадочной» зоны.

Глава 4. Результаты

В обеих группах трансрадиальный доступ был использован у 100% пациентов. Каких-либо осложнений в ходе вмешательства, в том числе связанных с оценкой МРК, не отмечалось. Кроме того, не было зафиксировано значимых ишемических изменений на ЭКГ как в ходе вмешательства, так и в течение послеоперационного периода. Все пациенты были выписаны с клиническим улучшением.

4.1. Непосредственные результаты ЧКВ с использованием технологии виртуального стентирования

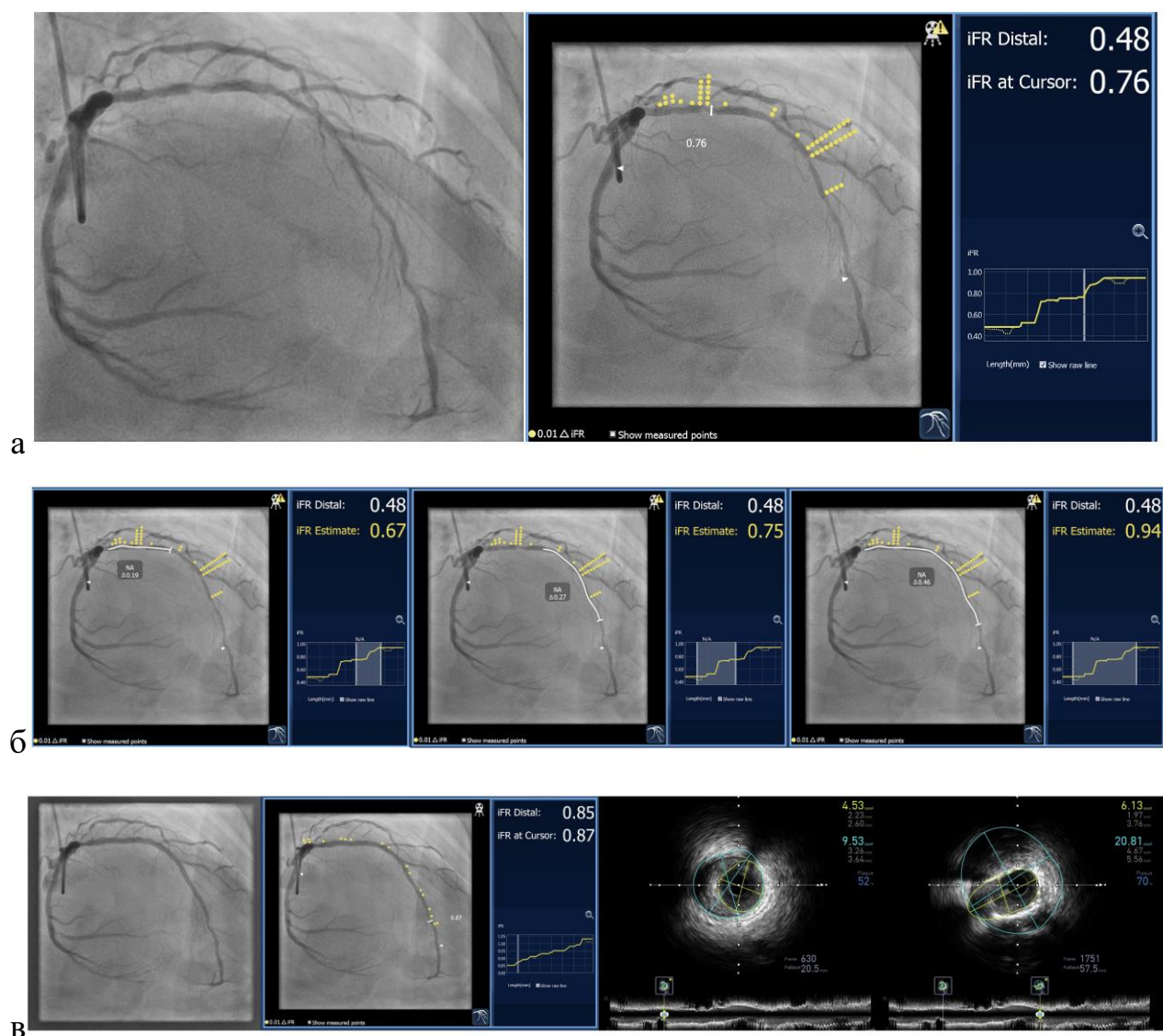
После завершения вмешательства во всех случаях были достигнуты критерии хорошего ангиографического результата – остаточные сужения до 20% по диаметру, кровотоков TIMI III. Однако, оптимальный физиологический результат (МРК 0,95 и более) получен только у 17 пациентов (34%), тогда как у 10 пациентов (20%) при выполнении контрольной протяжки после имплантации и оптимизации стентов значения МРК оказались в подпороговой области (0,89 и ниже). При этом протяжка позволила выявить локализацию гэта внутри стента в 5 случаях, появление нового гэта дистальнее установленного стента в трех случаях, проксимальнее стента – в одном случае и неполный охват поражения дистальнее стента – в одном случае.

При внутривентрикулярной локализации градиента применялась дополнительная постдилатация баллонным катетером большего диаметра или большим давлением. В четырех случаях из пяти данная мера позволила добиться итогового значения МРК 0,90-0,94.

В пятом случае, несмотря на более агрессивную постдилатацию, значение МРК оказалось в подпороговой области. Рассмотрим этот случай более подробно. Пациент 75 лет с 3 функциональным классом стенокардии

напряжения. Имеется изолированное диффузное поражение ПМЖВ. Исходная коронарограмма представлена на рисунке. Обращает на себя внимание умеренный кальциноз коронарной артерии. При выполнении измерения МРК подтверждена гемодинамическая значимость поражения, составлена физиологическая карта распределения значений МРК, в соответствии с которой приемлемых значений индекса можно достичь при стентировании артерии на всем протяжении (Рисунок 9 а, б). Учитывая наличие кальциноза, выполнена подготовка поражения путем предилатации некомплаентным (NC) баллоном 2,5х15 мм (до 18 атм). При этом отмечается полное раскрытие баллона на всех дилатируемых участках. Далее последовательно имплантированы два стента с лекарственным покрытием 2,75х48 мм и 3,5х48 мм. Оптимизация стентированного сегмента баллонными катетерами NC 3х15 (до 20 атм) и NC 3,75х15 мм (до 20 атм). При выполнении контрольного измерения показатель МРК составил 0,85, протяжка датчика выявила практически равномерное распределение градиентов по всей длине стентированного сегмента, что может свидетельствовать о недораскрытии стента. Для подтверждения данной гипотезы выполнено ВСУЗИ, выявлены участки недораскрытия стента на уровне дистальной и средней трети (рисунок 9 в). С учетом данных ВСУЗИ выполнена повторная дилатация средней и дистальной трети баллоном NC 3,25х15 (20 атм) и проксимальной трети баллоном NC 3,75х15 (26 атм). Использование технологии StentBoost позволило выявить на границе с/3 и д/3 феномен эластического возврата – когда при нагнетании давления в баллонный катетер он полностью раскрывается, но при сдувании баллона сохраняется остаточное сужение (рисунок 9 г). Тем не менее, при контрольном ВСУЗИ исследовании отмечается увеличение площади недораскрытых ранее участков и достижения критериев адекватного раскрытия стента (полученные значения превышают 90% от площади дистального референса и 80% от площади среднего референса) (рисунок 9 д). Однако, при выполнении контрольного измерения значение МРК составило 0,88. При этом на ангиограмме визуализировался стеноз верхушечного сегмента дистальнее стента. Учитывая малый диаметр артерии на

данном уровне, отсутствие участка для «посадки» стента по данным ВСУЗИ, принято решение о завершении вмешательства. Послеоперационный период протекал без особенностей, пациент выписан на 2-е сутки после вмешательства с отсутствием жалоб стенокардитического характера. При телефонном контакте с пациентом через 20 мес после вмешательства указаний на какие-либо коронарные события нет. От предложенной госпитализации в виду возраста, удаленного места проживания и удовлетворительного самочувствия пациент отказался [85].



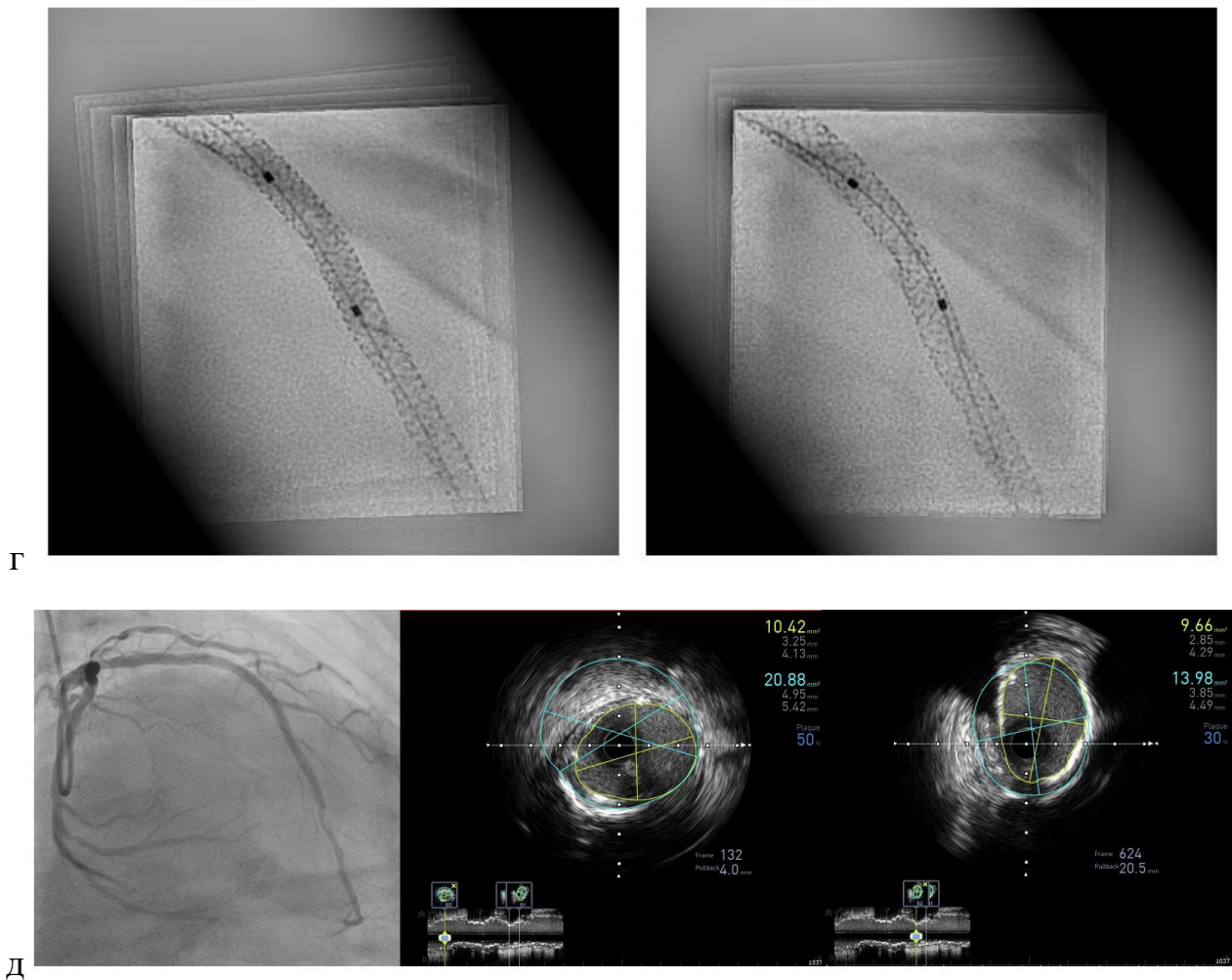


Рисунок 9. Интраоперационные результаты выполнения ангиографии, ВСУЗИ и измерения МРК.

- а. Исходная коронарограмма и физиологическая карта, демонстрирующая скачки индекса на уровне проксимальной и средней трети ПМЖВ;
- б. Виртуальное стентирование. В соответствии с прогнозом, надпорогового значения индекса можно добиться только при стентировании поражения на всем протяжении;
- в. Коронарограмма после стентирования и баллонной оптимизации. При построении карты участки падения давления преимущественно внутри стентированного сегмента. При ВСУЗИ подтверждено наличие недораскрытых участков стента;
- г. Феномен эластического спадения участка стентированного сегмента;
- д. Окончательный ангиографический и ВСУЗИ результат.

Данный пример иллюстрирует один из нюансов метода – прогнозируемое значение подразумевает, что стентирование будет выполнено идеально, без

таких дефектов как недораскрытие стента, пролабирование бляшки, эластический возврат или невозможность имплантировать стент в участок малого диаметра или участок, не имеющий «посадочной» зоны. В данном примере, по всей видимости, совокупный вклад диффузного распространения атеросклеротического процесса, кальциноза, феномена эластического возврата привел к физиологически субоптимальному результату.

Во всех четырех случаях появления новых гэпов проксимальнее или дистальнее стентированного сегмента имплантировались дополнительные стенты, что позволило получить финальное значение МРК в диапазоне 0,90-0,94. Интересен следующий клинический случай, при котором потребовалась установка дополнительного стента. У пациента 71 года с клиникой стабильной стенокардии напряжения 3 функционального класса (ФК) выявлено многоуровневое поражение ПМЖВ с сужениями от 65% до 90% (рисунок 10 а). Ввиду сопутствующей хронической обструктивной болезни легких, ожирения 3 степени, консилиумом принято решение выполнить реваскуляризацию миокарда эндоваскулярным путем. Для определения оптимальной тактики ЧКВ выполнено измерение МРК и построение физиологической карты, в соответствии с которой имелся один резкий скачок давления, свидетельствующий о локальном характере поражения. При выполнении виртуального стентирования проксимальная треть ПМЖВ определена как наилучшая зона вмешательства для получения надпорогового значения МРК, равного 0,91 (рисунок 10 б).

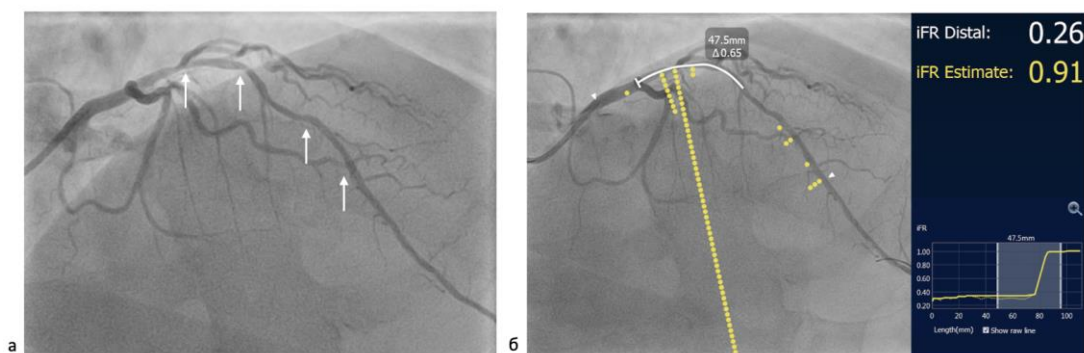


Рисунок 10. Исходные коронарография с картированием показателя МРК

а. ангиография левой коронарной артерии, стрелками указаны сужения на нескольких уровнях ПМЖВ;

б. результат картирования первой протяжки датчика МРК

В данный участок имплантирован стент с лекарственным покрытием 3x38 мм с постдилатацией баллоном NC 3,75x12 мм (22 атм.). При контрольном измерении МРК составил 0,82, при корегистрации выявлены новые участки градиентов давления сразу за установленным стентом (рисунок 11 а). С минимальным перекрытием первого стента имплантирован дополнительный стент с лекарственным покрытием 3x38 мм, оптимизированный баллонным катетером NC 3,5x15 мм (20 атм). Повторное измерение МРК показало увеличение показателя до 0,88, при протяжке датчика выявлены градиенты давления внутри стентированного сегмента (рисунок 11 б).

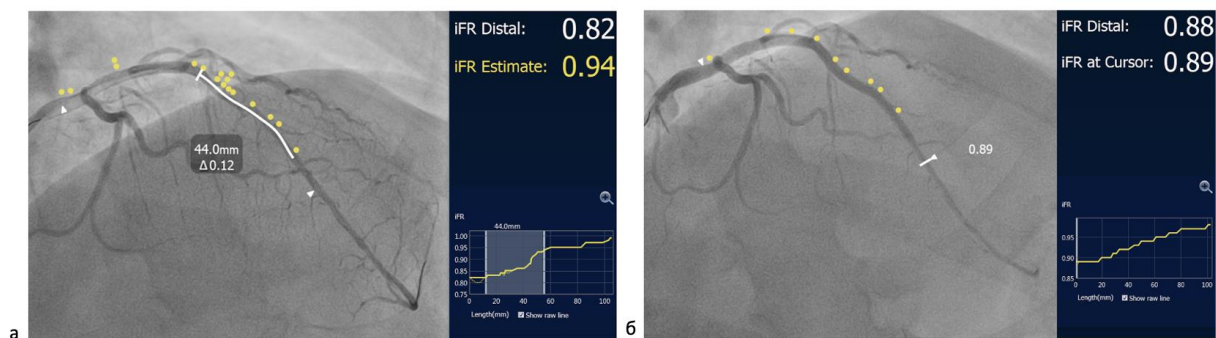


Рисунок 11. Контрольные измерения МРК в ходе вмешательства

- а. Корегистрация после имплантации первого стента – появление нового гэта дистальнее стентированного сегмента;
- б. Корегистрация после имплантации второго стента – участки снижения давления равномерно распределены внутри стентированного сегмента.

Для подбора оптимальных баллонов для постдилатации выполнено ВСУЗИ, по данным которого подтверждено наличие недораскрытых участков на всем протяжении стентированного сегмента (рисунок 12 а-в). Выполнена повторная оптимизация баллонными катетерами NC 4,0 в проксимальной трети, 3,75 мм в средней трети и 3,5 мм в дистальной трети. Давление оптимизации колебалось от 20 до 24 атм. На контрольном ВСУЗИ отмечается увеличение площади просвета стентированного сегмента на всех трех уровнях (рисунок 12 г-е). Контрольный показатель МРК составил 0,93, принято решение о завершении вмешательства (рисунок 12 ж) [85].

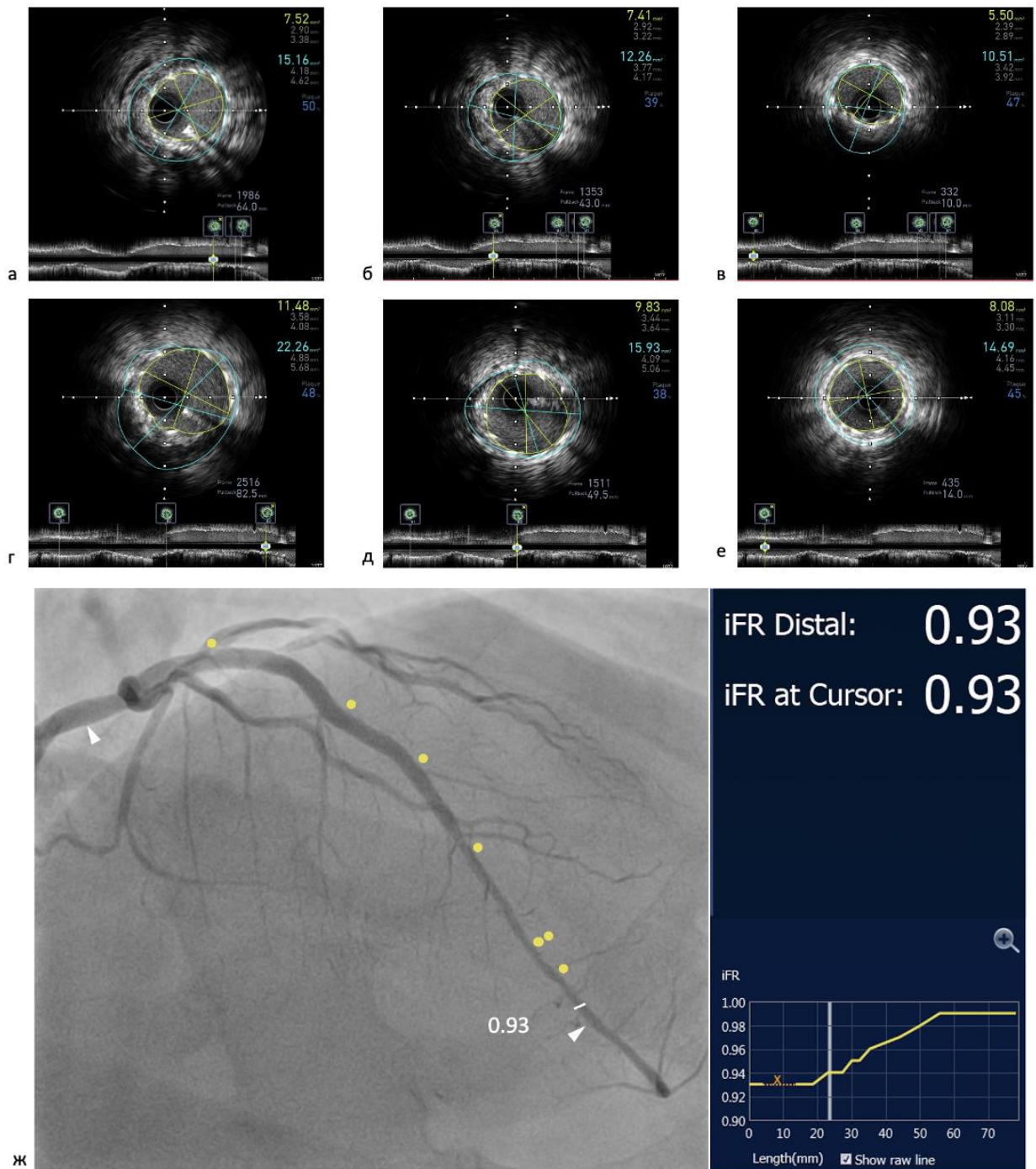


Рисунок 12. Результаты ВСУЗИ и финального измерения МРК

а-в – недораскрытые участки стента на уровне проксимальной, средней и дистальной трети;

г-е – увеличение площади просвета стентированного сегмента соответствующих участков после дополнительной баллонной дилатации;

ж – финальное измерение МРК и корегистрация

Данный пример иллюстрирует ещё одну возможную причину расхождения прогнозируемого и фактического значения МРК – наличие сужения коронарной артерии более 90%. При критическом характере поражения происходит снижение не только гиперемического, но и базального кровотока. При имплантации стента базальный кровоток возрастает, в связи с чем меняется градиент давления на оставшемся сужении, что и приводит к появлению ошибки в прогнозировании. Описанный феномен является еще одним подтверждением необходимости в обязательном порядке выполнять контрольное измерение МРК и, при необходимости, корегистрацию показателя для поиска возможных путей оптимизации результата.

Еще один случай получения подпорогового значения МРК имел место при неполном охвате поражения у пациента с диффузным атеросклерозом ПМЖВ, распространяющимся до верхушечного сегмента. После имплантации и оптимизации стента в с/3 ПМЖВ наблюдалось повышение значения МРК с 0,69 до 0,82. Более агрессивная постдилатация с нагнетанием давления в баллон до 26 атм не привела к повышению МРК при повторном измерении. Учитывая диффузный характер поражения, отсутствие безопасной «посадочной» зоны в дистальных сегментах ПМЖВ принято решение о завершении вмешательства. Послеоперационный период протекал без особенностей, пациент выписан на 3-и сутки со снижением градации стенокардии с 3 до 2 ФК. Контрольная коронарография была выполнена через 9 месяцев, показаний для повторной реваскуляризации миокарда не выявлено. При телефонном контакте через 32 месяца после вмешательства пациент предъявляет жалобы, соответствующие 1-2 ФК стенокардии напряжения. Получает оптимальную медикаментозную терапию в полном объеме.

У 23 пациентов (46%) после ангиографически успешного ЧКВ полученные значения МРК находились в диапазоне 0,90-0,94. При этом значимое расхождение (0,03 и более) между МРК_{пр} и МРК_ф имело место у пяти пациентов. Ни в одном из этих пяти случаев дополнительные меры по

оптимизации физиологического результата не позволили получить МРК в диапазоне значений более 0,95.

Таким образом, после оптимизации результатов ЧКВ путем более агрессивной баллонной дилатации и/или имплантации дополнительного стента у 2 пациентов (4%) значения МРК оказались в подпороговой области (0,89 и ниже), у 31 пациентов (62%) МРК колебался в пределах 0,90-0,94, и у 17 (34%) пациентов удалось достичь финальных значений МРК 0,95 и более.

Обращает на себя внимание, что доля тандемных поражений оказалась статистически значимо выше по сравнению с долей диффузных поражений как среди пациентов с итоговым значением МРК в диапазоне 0,95 и выше, так и в диапазоне 0,90-0,94 (рисунок 13).

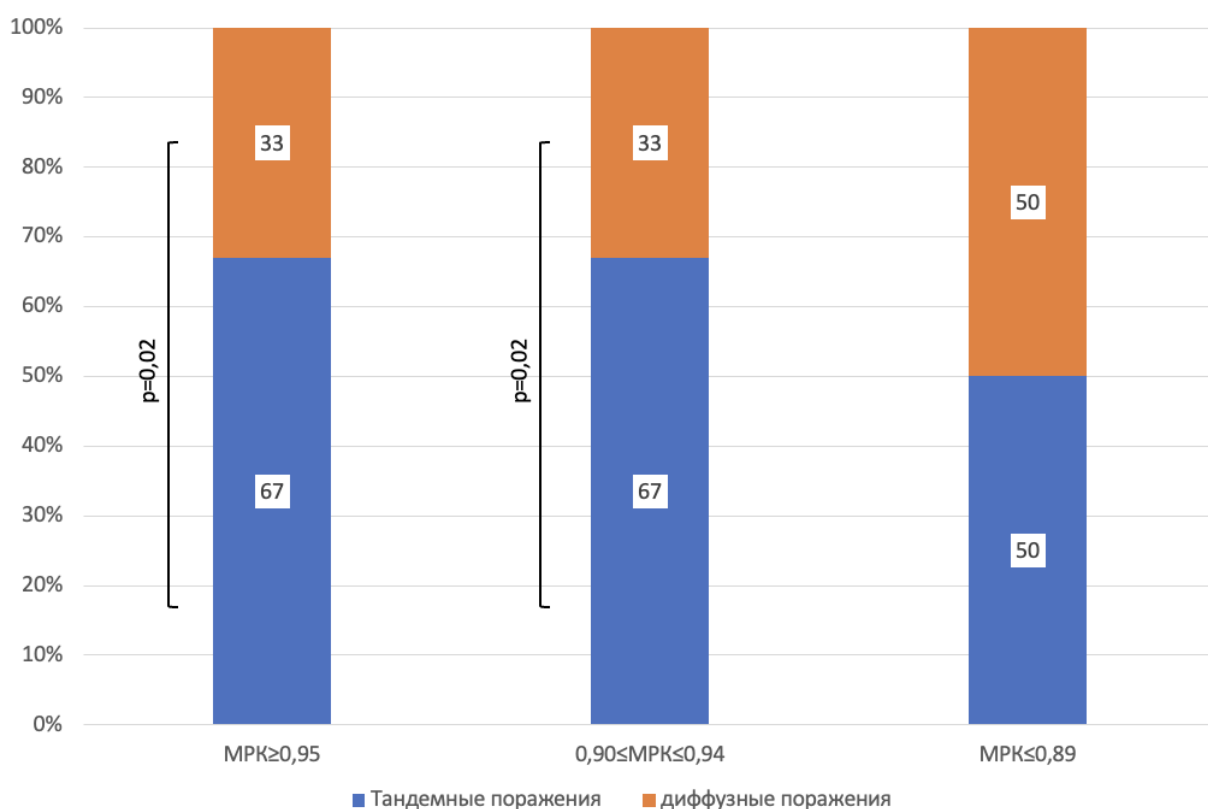


Рисунок 13. Соотношение долей тандемных и диффузных поражений и полученных итоговых значений МРК

4.2. Влияние результатов картирования показателя МРК на планирование ЧКВ

Выполнение протяжки МРК-датчика позволило пересмотреть значительное количество характеристик целевого поражения (таблица 5)

Характеристика поражений	Ангиографическая оценка (n=50)	Физиологическая оценка (n=50)	p
Среднее количество значимых поражений	1.88±0.80	1.46±0.58	0.001
Средняя протяженность поражений	61.3±19.1	52.8±21.5	0.002
Локальные поражения, n (%)	0 (0.0)	9 (18.0)	0.004
Тандемные поражения, n (%)	32 (64.0)	13 (26.0)	<0.001
Диффузные поражения, n (%)	18 (36.0)	28 (56.0)	0.002
Среднее количество стентов, n (%)	1.86±0.57	1.50±0.58	<0.001

Таблица 5. Сравнение характеристик поражения на основании КАГ и МРК-протяжки.

Так, после анализа кривых МРК 9 поражений были определены как локальные (18%), 13 как тандемные (26%), 28 как диффузные (56%). Таким образом, выполнение протяжки МРК привело к статистически значимому увеличению числа локальных поражений (с 0% до 18%, $p=0,004$), что, по всей видимости, стало следствием снижения числа тандемных поражений (с 64% до 26%; $p<0,001$). Кроме того, отмечено статистически значимое увеличение количества диффузных поражений с 36% до 56% ($p=0,002$) (рисунок 14).

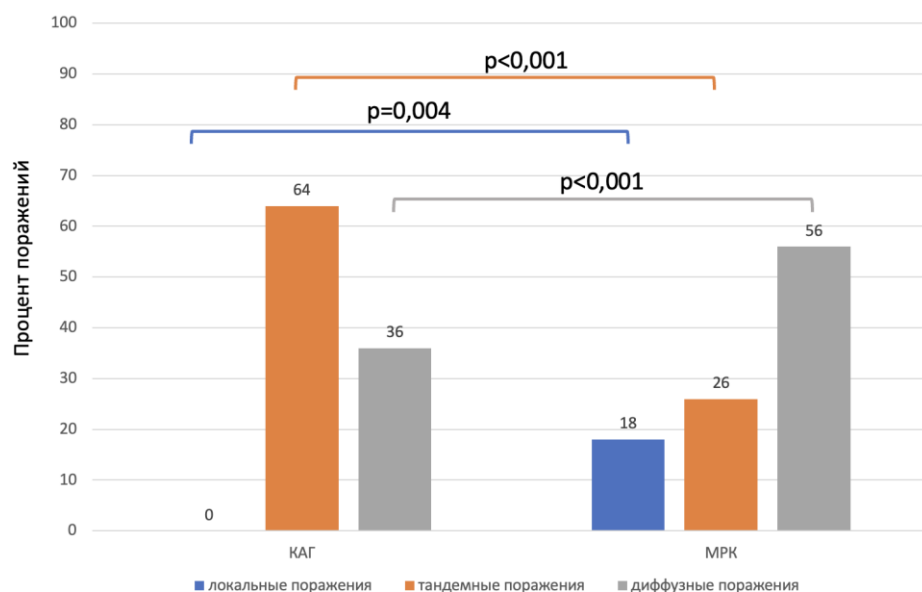


Рисунок 14. Диаграмма, отражающая изменения в классификации поражений после протяжки датчика МРК

При этом общая протяженность поражения, которая после физиологической оценки была подвергнута стентированию, оказалась значимо ниже, чем планировалось, исходя из анализа ангиографических данных (52.8 ± 21.5 мм и 61.3 ± 19.1 мм соответственно; $p=0.002$) (рисунок 15).

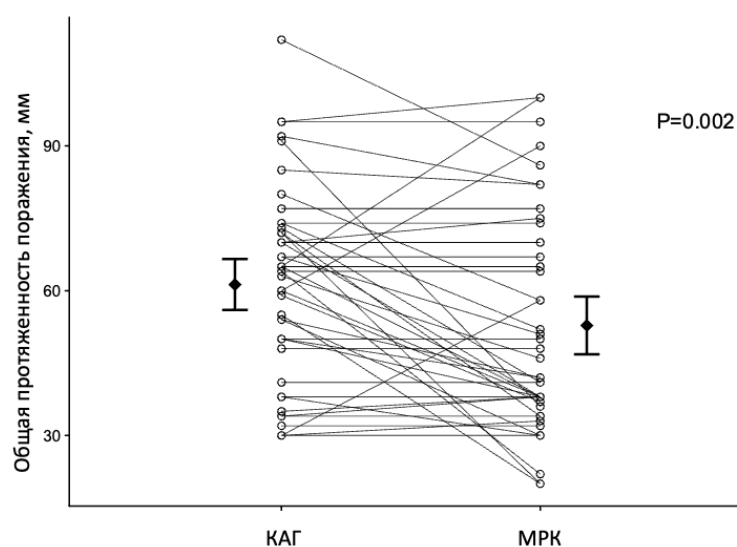


Рисунок 15. Расхождение в оценке протяженности поражения между КАГ и МРК.

Повышение количества диффузных поражений при снижении общей протяженности стенозированного участка можно объяснить свойствами кривой МРК, которая при ангиографически тандемных стенозах имела паттерны близкие к диффузному поражению – постепенно восходящий характер кривой с одним или более сглаженными пиками.

Ожидаемо снизилось среднее количество значимых поражений на пациента (1.46 ± 0.58 по данным физиологической оценки и 1.88 ± 0.80 по данным КАГ; $p=0.001$) (рисунок 16). Так, у 23 (46%) пациентов после выполнения протяжки датчика МРК количество значимых поражений снизилось, у 7 (14%) пациентов отмечалось повышение количества поражений, у 20 (40%) пациентов данные МРК и КАГ совпали. Таким образом, расхождение в принимаемых решениях на основании КАГ и МРК в отношении числа поражений, требующих стентирования, составило 60%.

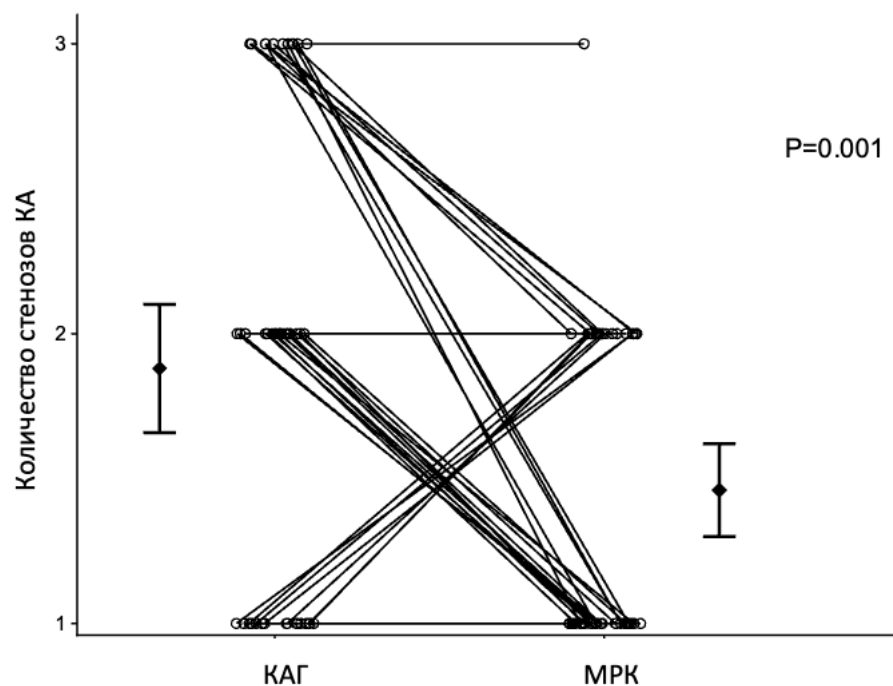
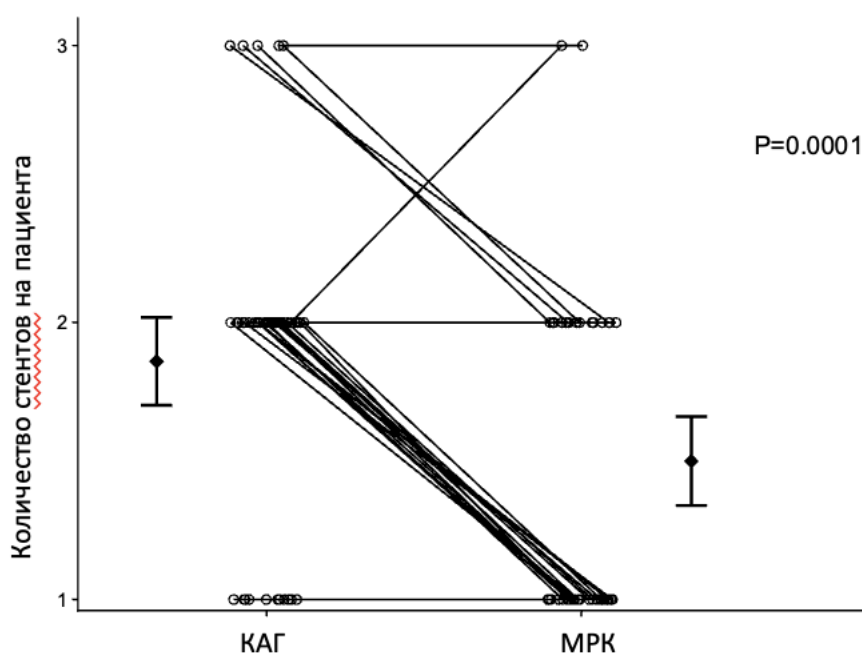


Рисунок 16. Расхождение в оценке среднего количества поражений между КАГ и МРК.

Анализ кривых МРК позволил у 19 (38%) пациентов снизить число имплантированных стентов по сравнению с исходно запланированным, у 27 (54%) пациентов после протяжки МРК количество имплантированных стентов совпало с запланированным на основании данных КАГ, и четырем пациентам (8%) потребовалась установка дополнительного стента в связи с выявлением новых участков с значимым градиентом давления. Крайне важным с клинических и экономических позиций является снижение среднего числа фактически имплантированных стентов по сравнению с исходно запланированным на основании данных КАГ (1.50 ± 0.58 и 1.86 ± 0.57 соответственно; $p < 0.001$) (рисунок 17). Общая частота расхождения в принимаемых тактических решениях относительно количества имплантируемых стентов составила 42%.



4.3 Соотношение между прогнозируемым и фактически полученным значением МРК

Среднее исходное значение МРК до операции составило $0,78 \pm 0,11$. После выполнения ЧКВ отмечалось статистически значимое повышение МРК до $0,93 \pm 0,03$ ($p < 0,001$). Среднее прогнозируемое на основании виртуального стентирования значение МРК составило $0,95 \pm 0,03$. График Бланда-Альтмана для сопоставления МРКпр и МРКф демонстрирует, что средняя разница между МРКпр и МРКф равна $0,02 \pm 0,03$ (95% ДИ $-0,039 - 0,079$), систематическая ошибка является статистически не значимой и не зависит от величины измерений. Случайная ошибка мала (от $-0,04$ до $0,08$), что указывает на высокую согласованность методов (рисунок 18).

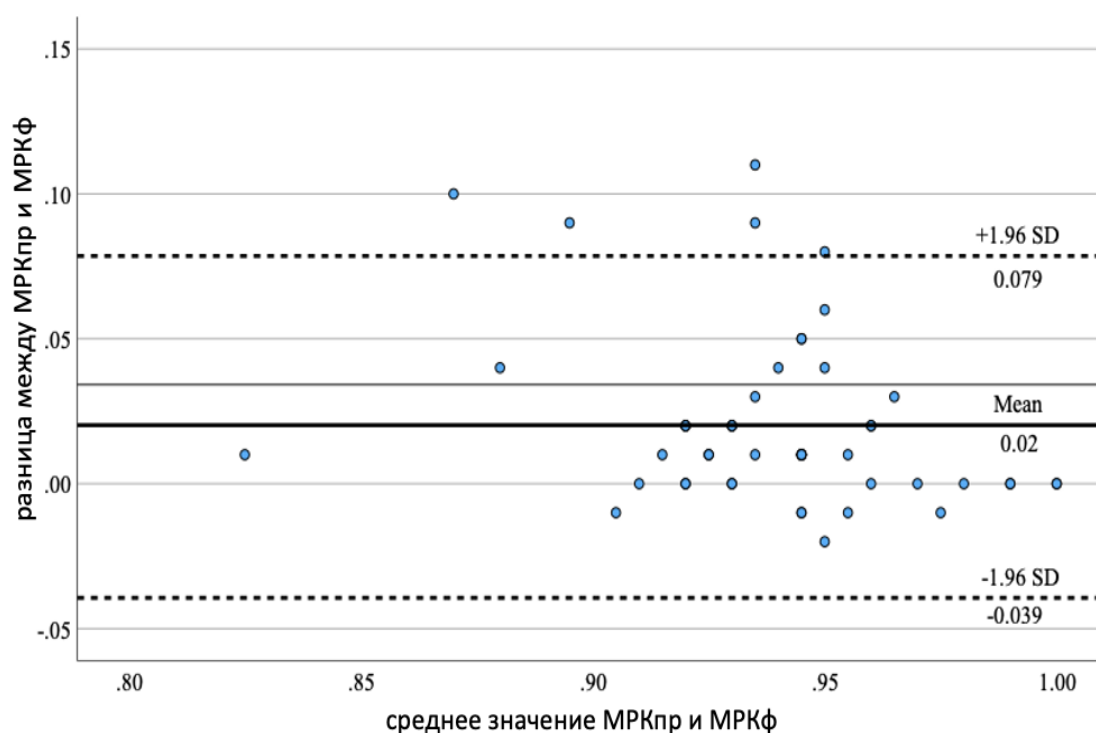


Рисунок 18. График Бланда-Альтмана, средняя разница показана сплошной черной линией, с 95% доверительным интервалом, представленным пунктирной линией

По результатам корреляционного анализа (рисунок 19) была выявлена статистически значимая прямая связь высокой тесноты по шкале Чеддока ($r=0.640$, $p<0.001$)

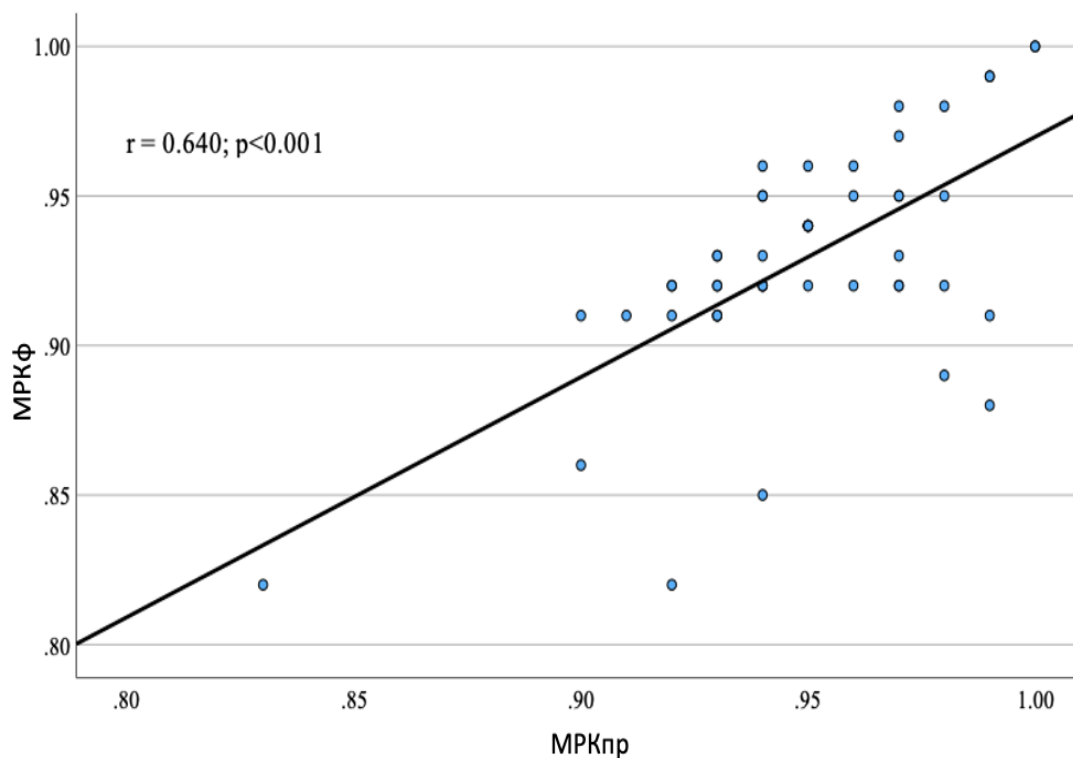


Рисунок 19. График, показывающий линейную зависимость между MRKпр и MRKф

4.4 Расхождение между MRKпр и MRKф

Группы «хорошей» и «плохой» согласованности включили 37 и 13 пациентов соответственно. Среднее значение MRKф в первой группе составило 0.94 ± 0.03 , во второй группе - 0.90 ± 0.04 ($p < 0.001$). При сравнении демографических, клинических параметров пациентов, а также ангиографических и физиологических характеристик поражений значимой разницы в двух группах получено не было (таблица 6, рисунок 20)

Параметр	Хорошая согласованность n=37	Плохая согласованность n=13	p
<i>Исходные клинические характеристики</i>			
Возраст, лет	64.8±9.3	67.8±9.9	0.327
Мужской пол, n (%)	25 (67.6)	8 (61.5)	0.741
Артериальная гипертензия, n (%)	33 (89.2)	13 (100.0)	0.561
Сахарный диабет, n (%)	10 (27.0)	4 (30.8)	1.00
Гиперлипидемия, n (%)	15 (40.5)	6 (46.2)	0.754
ХПН, n (%)	2 (5.4)	1 (7.7)	1.00
ИМ в анамнезе, n (%)	14 (37.8)	5 (38.5)	1.00
ФП, n (%)	10 (27.0)	4 (30.8)	1.00
ЖА, n (%)	3 (8.1)	1 (7.7)	1.00
КДО ЛЖ, мл	115.3±33.4	135.0±30.3	0.077
ФВ ЛЖ, %	57.6±10.1	55.8±8.4	0.584
<i>Ангиографические характеристики поражения</i>			
ПМЖВ, n (%)	27 (73,0)	11 (84,6)	0,480
ОВ, n (%)	0 (0,0)	1 (7,7)	0,260
ПКА, n (%)	10 (27,0)	1 (7,7)	0,248
Макс степень сужения по КАГ, %	80.3±6.7	80.8±9.5	0.864
Протяженность сужения, мм	61.3±18.9	61.1±20.2	0.978
Тандемное поражение, n (%)	25 (67,6)	7 (53,8)	0,504
Диффузное поражение, n (%)	12 (32,4)	6 (46,2)	0,504
<i>Физиологические характеристики поражения</i>			
Протяженность поражения, мм	50.6±21.2	59.0±21.9	0.231
Локальное поражение, n (%)	7 (18,9)	2 (15,9)	1,00
Тандемное поражение, n (%)	10 (27,0)	3 (23,1)	1,00
Диффузное поражение, n (%)	20 (54,1)	8 (61,5)	0,751
МРК исходный	0.79±0.11	0.74±0.11	0.185
МРКпр	0.94±0.03	0.96±0.03	0.076
МРКф	0.94±0.03	0.90±0.04	<0.001

Таблица 6. Сравнительная характеристика пациентов и поражений в группах «хорошей» и «плохой» согласованности.

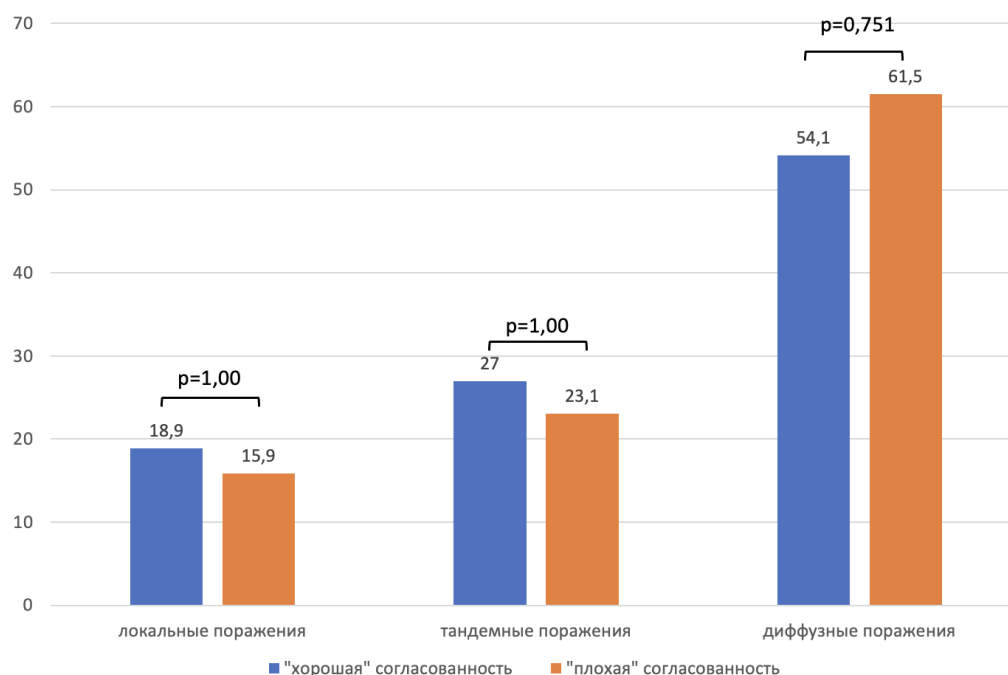


Рисунок 20. Удельный вес физиологических типов поражений в группах «хорошей» и «плохой» согласованности.

При проведении однофакторного регрессионного анализа каких-либо статистически значимых предикторов расхождения МРКпр и МРКф получено не было (таблица 7).

Предиктор	ОР; 95% ДИ	p
Возраст	1,03; 0,97-1,11	0,322
Пол	0,77; 0,21-2,85	0,693
ФП	1,20; 0,30-4,79	0,796
КДО ЛЖ	1,02; 0,99-1,04	0,085
ФВ ЛЖ	0,98; 0,92-1,05	0,576
Длина поражения	1,00; 0,97-1,03	0,978
Макс степень сужения по КАГ	1,01; 0,93-1,10	0,833
Общее количество знач поражений	0,78; 0,35-1,77	0,588
МРК	0,030; 0,001-7,092	0,207
ЧСС	1,026; 0,971-1,084	0,369
САД	1,021; 0,983-1,060	0,286
ДАД	1,043; 0,966-1,126	0,281

Таблица 7. Характеристики предикторов расхождения МРКпр и МРКф по данным однофакторного анализа

4.5 Сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов исследуемых групп

Непосредственные результаты. В процессе изучения клинического применения виртуального стентирования нами была сформулирована гипотеза, в соответствии с которой использование данной технологии позволит уменьшить протяженность стентированного сегмента. Как было показано выше, картирование значений МРК изменяет исходно запланированную тактику ЧКВ и чаще позволяет уменьшить количество имплантированных стентов и общую протяженность стентированного сегмента по сравнению с исходно запланированным. Однако, недостатком данного направления нашего исследования является отсутствие слепого контроля – специалисты, принимающие решения, знали о дальнейшем выполнении физиологического картирования, что могло исказить результат. В связи с этим проведено дополнительное сравнение данного параметра с группой ангиографии. При сравнении протяженности стентированного сегмента у пациентов в группе МРК-контроля с группой, где решение принималось только на основании ангиографических данных, имелась тенденция к меньшим значениям в первой группе, однако, данное различие не имело статистически значимый характер. Так, в основной группе медиана длины стентированного сегмента составила 48 (38; 70) мм, в группе сравнения – 60 (48; 66) мм ($p=0,281$) (рисунок 21 а).

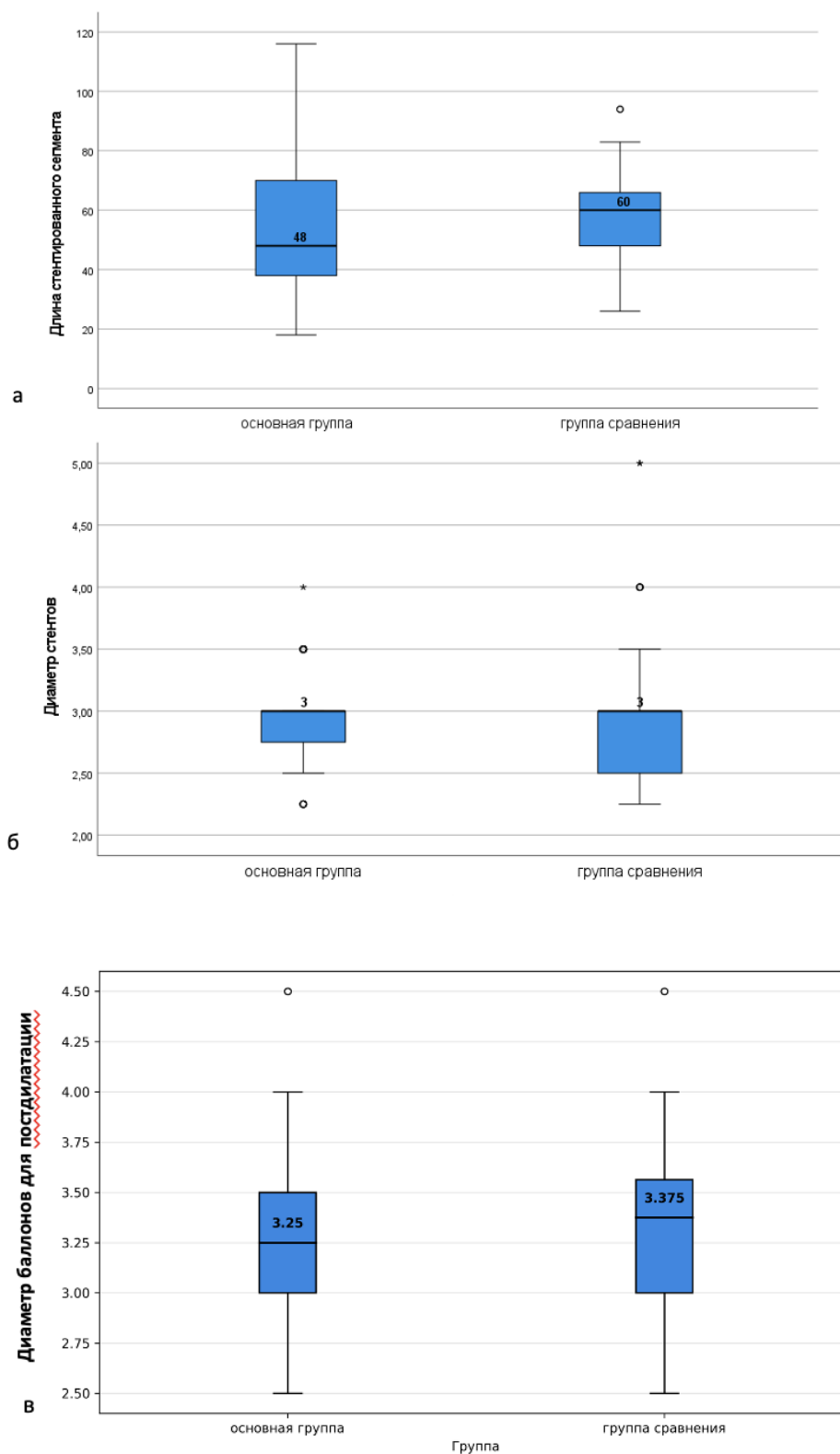


Рисунок 21. Сравнение параметров использованных стентов и баллонов в группах пациентов.

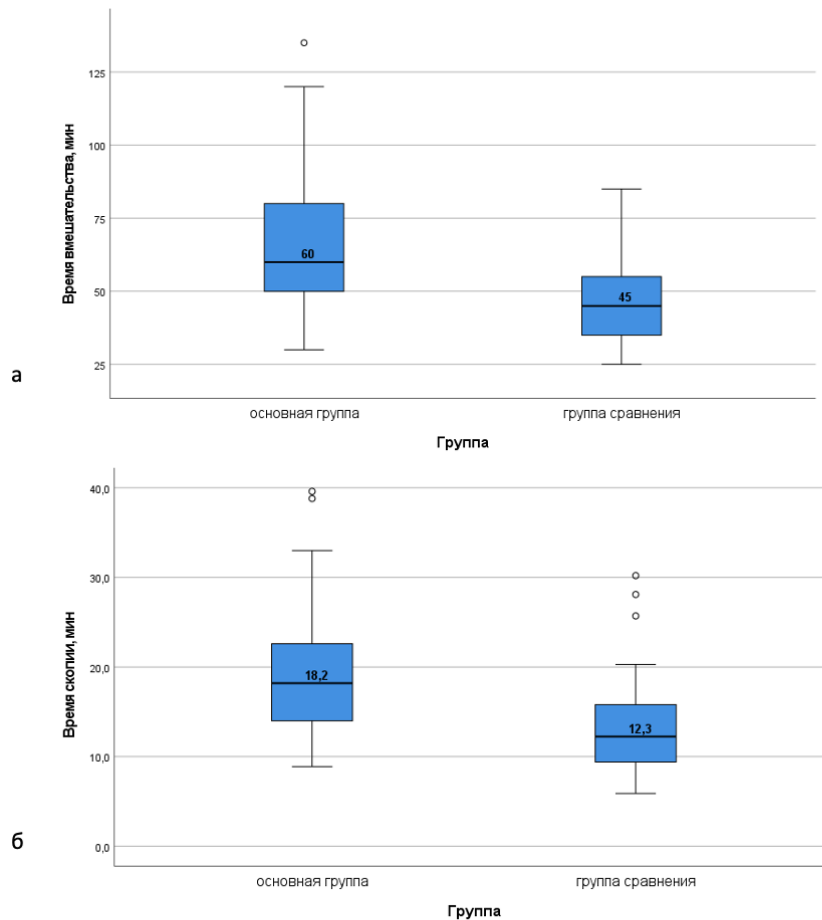
а. протяженность стентированного сегмента

б. диаметр имплантированных стентов

в. диаметр баллонов, использованных для постдилатации

В соответствии со следующей нашей гипотезой, использование стентов большего диаметра в группе МРК контроля может быть косвенным признаком более частого отказа от вмешательства на дистальных сегментах коронарных артерий, стенозы которых вносят меньший вклад в общий показатель функциональной значимости поражения целевого бассейна и могут не требовать обязательного устранения. Однако, при анализе диаметров имплантируемых стентов и баллонных катетеров, использованных для оптимизации стентированного сегмента, в двух группах статистически значимого различия получено не было. Средний диаметр имплантируемого стента в основной группе составил $3,0 \pm 0,37$ мм, в группе сравнения $3,0 \pm 0,42$ мм ($p=0,951$), средний диаметр баллонного катетера $3,25 \pm 0,47$ мм и $3,375 \pm 0,52$ мм ($p=0,595$) соответственно (рисунок 21 б, в). Обращает на себя внимание значительная разница между абсолютным количеством использованных баллонов для постдилатации в двух группах. Так, в первой группе данный показатель составил 83, во второй – 56, или 1,66 баллона/пациента и 1,12 баллона/пациента соответственно ($p=0,027$). Объяснить данную тенденцию можно более частой необходимостью дополнительной баллонной оптимизации имплантированных стентов в группе МРК из-за субоптимального с физиологических позиций результата.

Затраты временных ресурсов также ожидаемо оказались выше в основной группе, что выразалось в статистически значимом увеличении как общей продолжительности вмешательства, так и времени скопии (рисунок 22 а, б). Очевидно, данная тенденция обусловлена необходимостью выполнения повторных протяжек датчика МРК под рентгеноскопическим контролем.



	Основная группа	Группа сравнения	p
Время вмешательства, мин	60 (50; 80)	45 (35; 55)	<0,001
Время скопии, мин	18,2 (13,8; 22,6)	12,25 (9,35; 15,85)	<0,001

Рисунок 22. Сравнение временных параметров выполняемых вмешательств в изучаемых группах.

а – общее время вмешательства

б – время скопии

На рисунке 23 представлены графики, отражающие изменение временных параметров по ходу проводимого исследования. При анализе как абсолютных, так и процентных показателей не выделяется какой-либо тренд, указывающий на наличие так называемой «кривой обучения» при использовании новой технологии. По всей видимости, как общее время вмешательства, так и время скопии в большей степени связаны со сложностью имеющегося поражения.

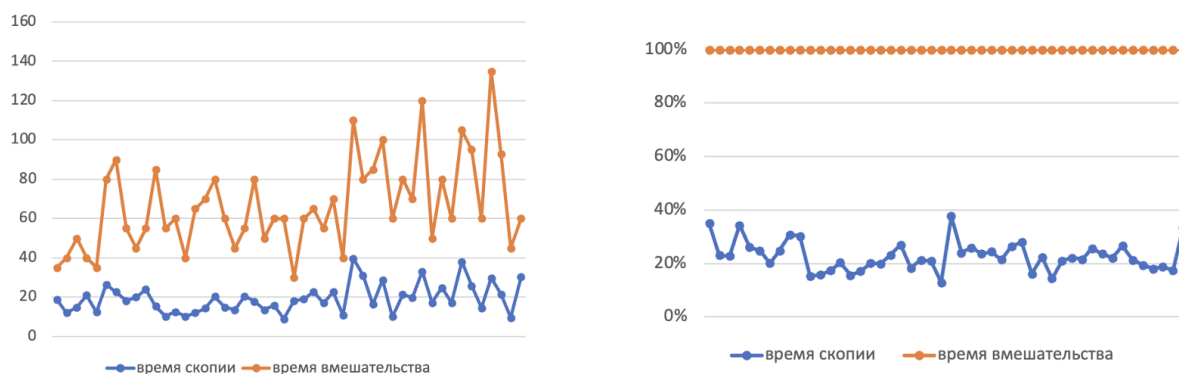


Рисунок 23. Значения времени скопии и времени вмешательства, расположенные в хронологическом порядке от момента начала исследования.

Госпитальные результаты. Средний койко-день в основной группе составил $3,1 \pm 1,1$ день, в группе сравнения $3,5 \pm 1,5$ дня. На госпитальном этапе каких-либо коронарных событий в основной группе не наблюдалось, в группе сравнения у двух пациентов (4%) имел место инфаркт миокарда 4а и 4b типов. По поводу инфаркта миокарда 4b типа, развившегося через 4 часа после стентирования, выполнено повторное вмешательство с тромбэкстракцией и баллонной дилатацией стентов с восстановлением кровотока до градации TIMI III.

У всех пациентов основной группы на фоне проведенного вмешательства отмечается клиническое улучшение в виде снижения функционального класса стенокардии, так с 1 ФК стенокардии был выписан 41 пациент (82%), со вторым классом стенокардии – 6 пациентов (12%), 3 пациента (6%) имели безболевую форму ИБС. В группе сравнения данные показатели составили 38 (76%), 11 (22%) и 1 (2%) соответственно (рисунок 24). Таким образом, на госпитальном этапе не получено достоверного различия в количестве пациентов с 1 и 2 ФК стенокардии в двух группах. Обращает на себя внимание, что в первой группе среди шести пациентов со 2 ФК только у одного больного финальное значение МРК оказалось в подпороговой зоне, у 5 пациентов МРК на момент завершения вмешательства был 0,92 и выше.

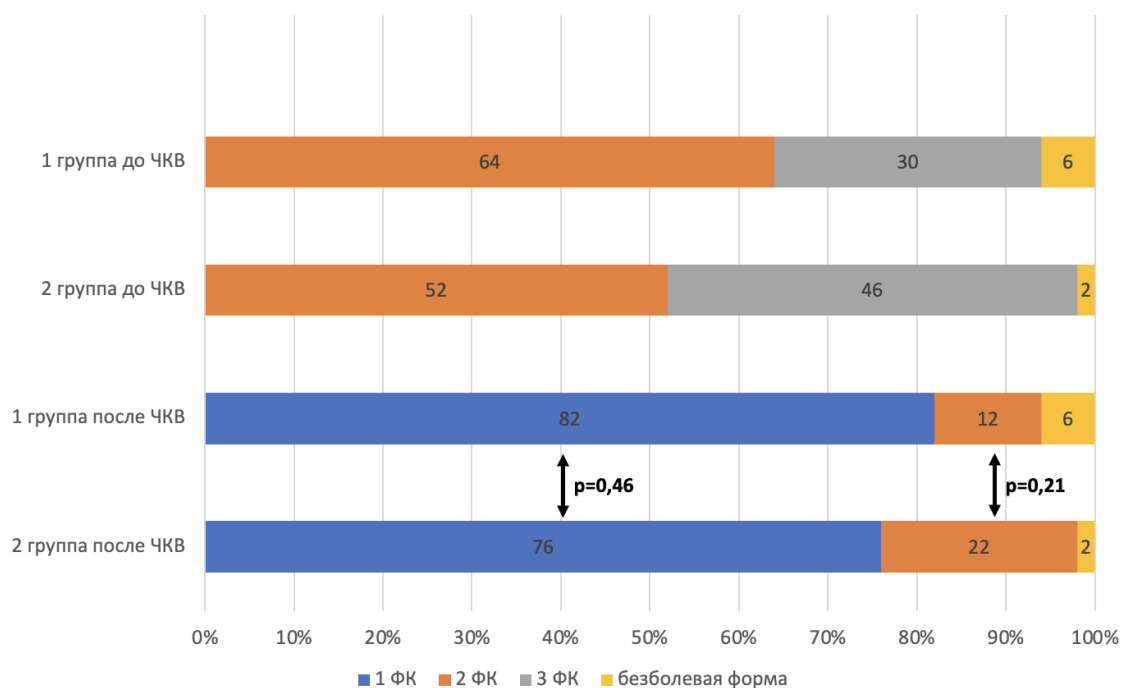


Рисунок 24. Распределение функционального класса стенокардии у пациентов исследуемых групп до и после вмешательства

Отдаленные результаты. Средний период наблюдения в основной группе составил $24 \pm 9,8$ мес, в группе сравнения $19,8 \pm 10,2$ мес ($p=0,04$). Отдаленные результаты оценены у 45 (90%) пациентов основной группы и 47 (94%) пациентов группы сравнения. Принцип оценки отдаленных результатов заключался в следующем: при отсутствии контрольной коронарографии на момент подведения итогов исследования, пациент приглашался в лечебное учреждение для обследования. При отказе пациента от госпитализации изучались записи в поликлинических картах. Если пациент после выполнения вмешательства не обращался за амбулаторной консультацией, проводился телефонный опрос пациента или его законного представителя. В ходе опроса уточнялись сведения о течении основного заболевания за прошедший период, наличии повторных госпитализаций, коронарных событий, а также жалобах, характерных для ишемической болезни сердца. Телефонный опрос проводился в свободной форме без использования формализованного опросника. Полученная информация фиксировалась в базе данных исследования. При наличии

госпитализаций за время наблюдения в учреждения по месту жительства, изучалась медицинская документация из этих учреждений, полученная с согласия пациента (рисунок 25).

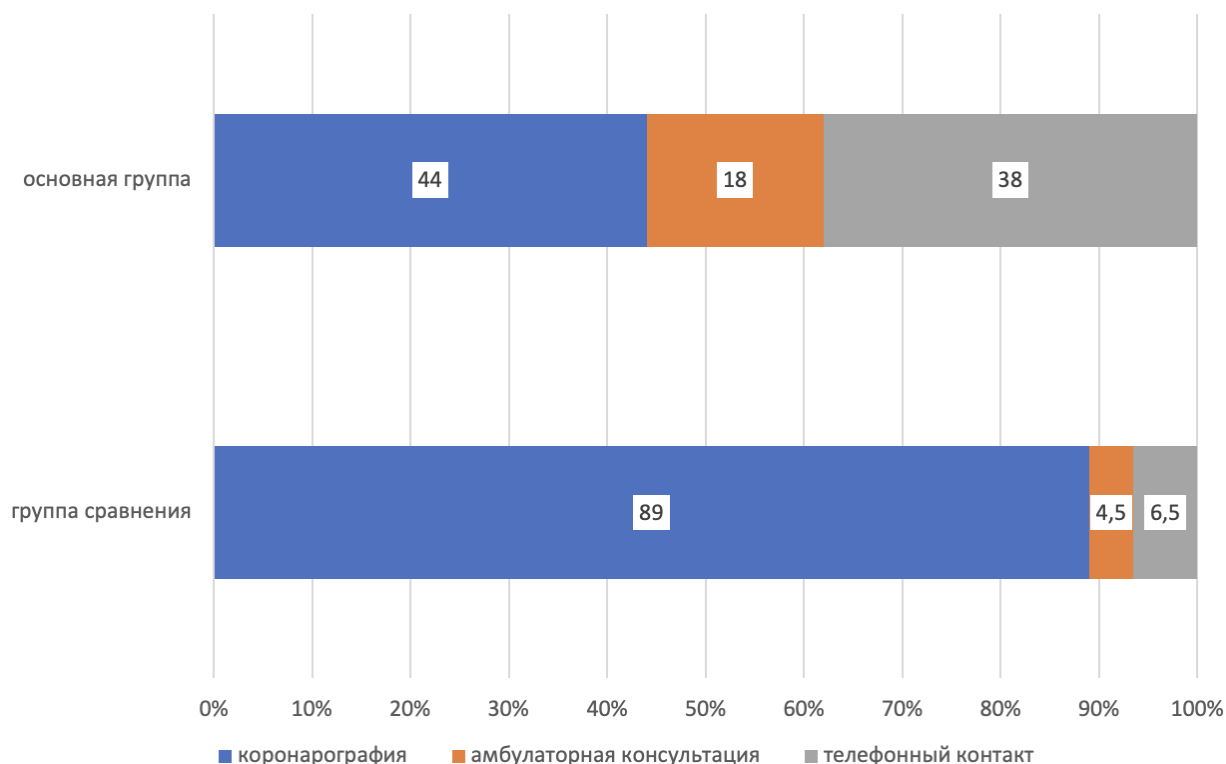


Рисунок 25. Удельный вес источников информации, используемых для оценки отдаленных результатов у пациентов исследуемых групп.

Для изучения отдаленных результатов проведен анализ основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в двух группах. В качестве конечных точек оценивались летальность, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация целевой артерии, возврат стенокардии, большие коронарные события – комбинированная конечная точка, включающая летальность, инфаркт миокарда, повторную реваскуляризацию. Для оценки выживаемости без наступления конечной точки использовался метод Каплана-Майера. Сравнение кривых выживаемости проводилось с использованием лог-рангового теста. Относительный риск оценивался при помощи модели пропорциональных рисков Кокса с расчетом отношения рисков (HR) и 95% доверительного интервала. Проводилось цензурирование наблюдений (учет пациентов, у которых событие

не регистрировалось к моменту окончания периода наблюдения или же пациенты выбывали из исследования по причинам, не связанным с изучаемыми событиями).

В основной группе имелось два летальных исхода (4%). Первая пациентка умерла через три месяца после вмешательства от явлений острой сердечной недостаточности на фоне инфаркта миокарда в условиях стационара по месту жительства. При этом ангиографических или патологоанатомических данных о состоянии коронарного русла не получено. Второй летальный исход – это пациент 84 лет, умерший через 5 месяцев от осложнений онкологического процесса предстательной железы. Таким образом, летальность в основной группе составила 4%. В группе сравнения летальных исходов на протяжении периода наблюдения не зафиксировано. При анализе времени до наступления летального исхода по методу Каплана-Майера не выявлено статистически значимых различий в частоте летальности у пациентов двух групп (рисунке 26). По результатам лог-рангового теста $\chi^2(1)=2,12$, $p=0,146$.

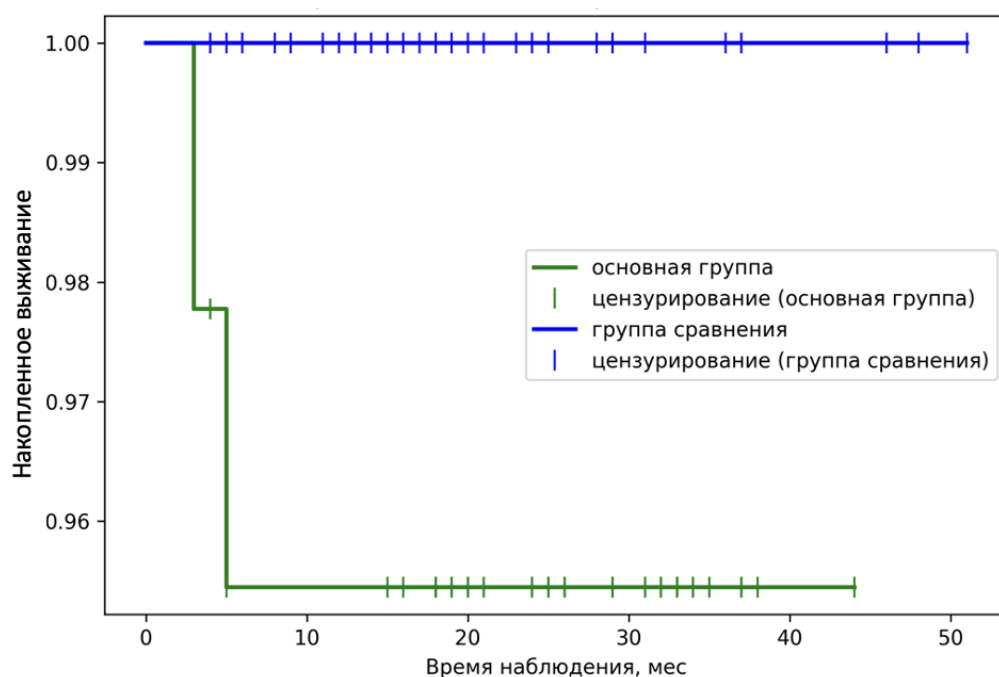


Рисунок 26. Кривые выживаемости Каплана-Майера, отражающие время до наступления летального исхода у пациентов двух групп.

Крайне низкое число летальных исходов в основной группе (2 события) делает оценку отношения рисков методом Кокса нестабильной, а доверительные интервалы некорректными, в связи с чем данный анализ по показателю летальности не проводился.

В основной группе частота инфаркта миокарда составила 4% (2 пациента), в группе сравнения – 6% (3 пациента). К сожалению, из-за ретроспективного характера исследования не представляется возможным унифицировать подход к постановке данного диагноза и использовать единые диагностические критерии. Фиксация данного события происходила на основании упоминаний в имеющейся медицинской документации.

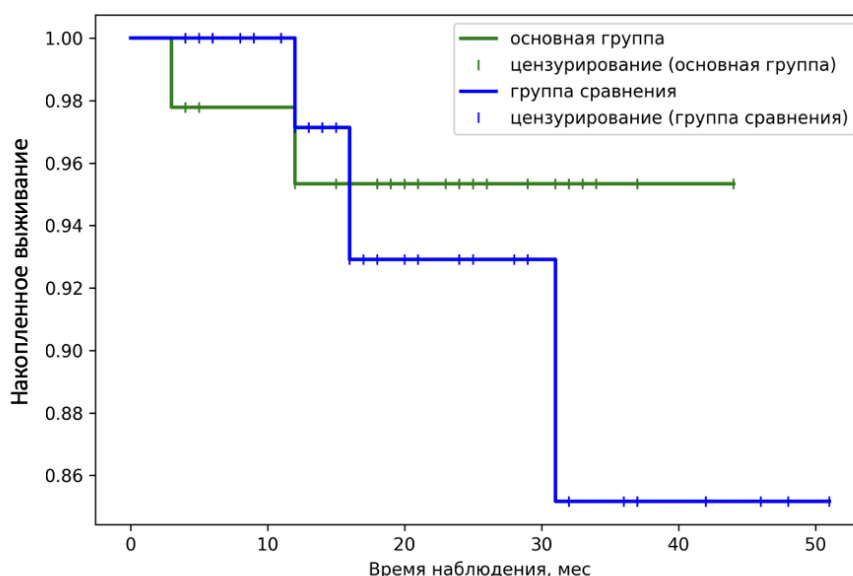


Рисунок 27. Кривые выживаемости Каплана-Майера, отражающие время до наступления инфаркта миокарда у пациентов двух групп.

Анализ выживаемости без развития инфаркта миокарда также не выявил статистически значимой разницы между группами ($\chi^2(1)=0,391$, $p=0,5319$) (рисунок 27). Отношение рисков развития данного события в основной группе по сравнению с группой сравнения составило $OR=0,569$ (95% ДИ 0,094-3,428; $p=0,5383$), что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий между группами.

В основной группе пяти (10%) пациентам была выполнена повторная реваскуляризация целевой артерии, в одном случае в объеме коронарного шунтирования, в четырех случаях выполнялось стентирование (в 3 случаях оперативное лечение проводилось по месту жительства, в связи с чем не было представлено полноценных данных о причинах, по которым проводилось вмешательство). У одного пациента из числа повторно стентированных через 25 месяцев после вмешательства при выполнении сцинтиграфии миокарда выявлен значимый объем ишемизированного миокарда в бассейне целевой артерии, в связи с чем был имплантирован дополнительный стент в зону стеноза, вклад которого в ходе вмешательства был оценен как незначительный (финальное значение МРК составило 0,94). У второго пациента через 20 месяцев после вмешательства отмечен возврат стенокардии, при этом во время первичного вмешательства устранение одного из двух сужений целевой артерии позволило повысить значение МРК с 0,87 до 0,95. Возврат стенокардии, наличие ангиографически значимого стеноза и положительный результат стресс-теста послужили поводом для выполнения повторной реваскуляризации. К сожалению, ни в одном из двух описанных случаев измерение МРК при повторном вмешательстве не проводилось, несмотря на отсутствие отрицательной ангиографической динамики поражений.

В группе сравнения повторная реваскуляризация целевой артерии выполнена у 12 пациентов (24%). При этом в двух случаях по поводу сочетания прогресса атеросклероза и рестеноза в стентах выполнено коронарное шунтирование, в 10 случаях – ЧКВ (по поводу рестеноза в 5 случаях, окклюзии в стенте – в одном случае, по поводу прогресса атеросклероза в 3 случаях, сочетание прогресса атеросклероза и рестеноза в стенте – в одном случае).

Сравнительный анализ выживаемости без повторной реваскуляризации не выявил статистически достоверной разницы между группами наблюдения ($\chi^2(1)=2,878$, $p=0,0898$) (рисунок 28).

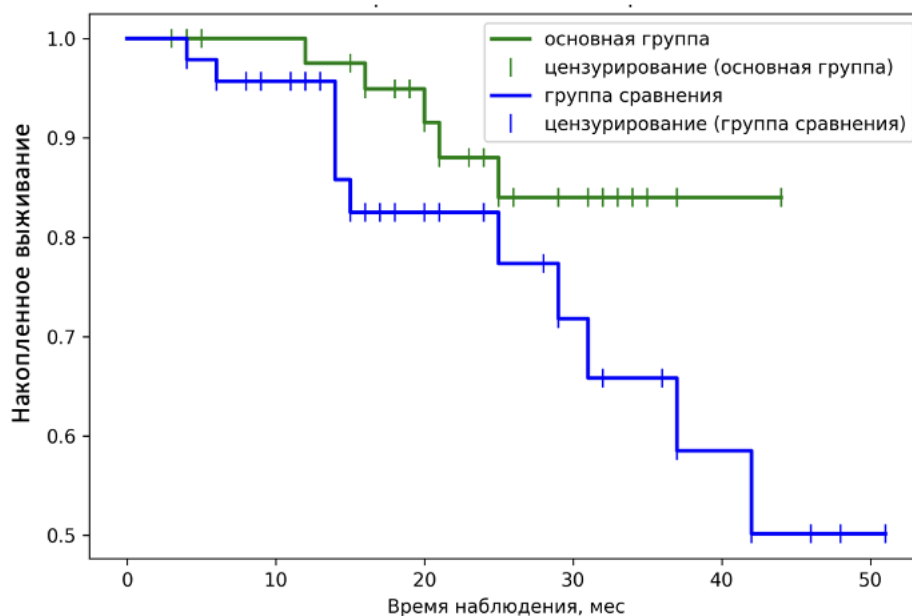


Рисунок 28. Кривые выживаемости Каплана-Майера, отражающие время до проведения повторной реваскуляризации целевой артерии у пациентов двух групп.

Отношение рисков развития данного события в первой группе по сравнению со второй группой составило $OR=0,407$ (95% ДИ: 0,139-1,194; $p=0,1016$), что свидетельствует о наличии тенденции к снижению риска повторной реваскуляризации в основной группе, тем не менее, различия не имеют статистической значимости. Однако, во второй группе имелось три пациента, у которых в отдаленном периоде были выявлены внутрисистентные окклюзии коронарных артерий, при этом морфология поражения не позволяла выполнить повторную реваскуляризацию открытым или эндоваскулярным путем. При добавлении в анализ этих пациентов различия между группами приобретали статистически значимый характер.

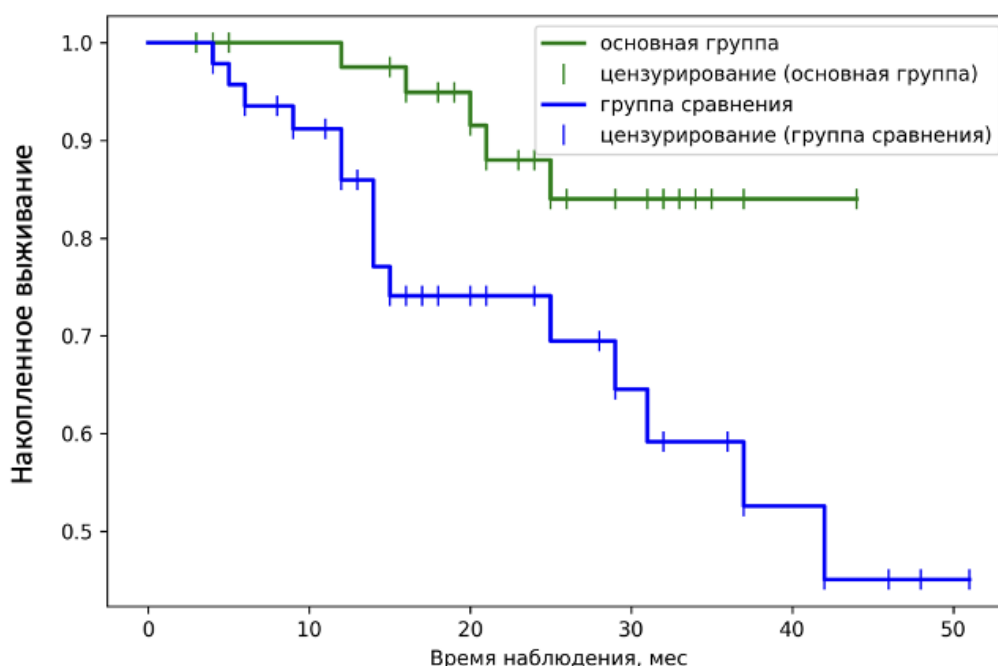


Рисунок 29. Кривые выживаемости Каплана-Майера, отражающие время до выявления ангиографически значимого рестеноза и/или прогресса атеросклероза в целевой артерии у пациентов двух групп.

Так, сравнение времени до выявления ангиографически значимого рестеноза и/или прогресса атеросклероза в целевой артерии, выполненное методом Каплана-Майера, продемонстрировало статистически значимое преимущество основной группы (рисунок 29). По результатам лог-рангового теста различия кривых выживаемости были достоверны ($\chi^2(1)=6,042$; $p=0,0140$) при уровне значимости $\alpha=0,05$. Отношение рисков составило $OR=0,299$ (95% ДИ: 0,107-0,833; $p=0,0209$), что указывает на статистически значимо более низкий риск наступления неблагоприятного события в основной группе.

В основной группе 6 (12%) пациентов вошли в период наблюдения со 2 ФК стенокардии, 41 (82%) пациент с минимальными проявлениями ИБС, обозначенными как 1 ФК стенокардии напряжения, у трех (6%) пациентов имелась безболевая форма ИБС. В группе сравнения 38 (76%) пациентов окончили лечение с 1 ФК стенокардии, 11 (22%) пациентов со 2 ФК, у одного

(2%) пациента имела безболевая форма ИБС. Для построения кривых выживаемости по показателю «возврат стенокардии/ухудшение симптомов течения заболевания» использовались данные медицинской документации, оформленной при повторном обращении пациента за медицинской помощью по поводу основного заболевания. При отсутствии повторных обращений информация уточнялась дистанционно, во время телефонного опроса. Временем до наступления события считалась дата повторного визита в медицинское учреждение. При регистрации события по данным телефонного опроса временем наступления события считалась дата, указанная пациентом. В случаях, когда пациент затруднялся назвать дату возврата симптомов или ухудшения состояния, в качестве времени наступления события принималась дата телефонного контакта.

В итоге, к моменту завершения наблюдения возврат стенокардии и/или ухудшение симптомов было отмечено у 14 (31%) пациентов основной группы и 34 (72%) пациентов группы сравнения.

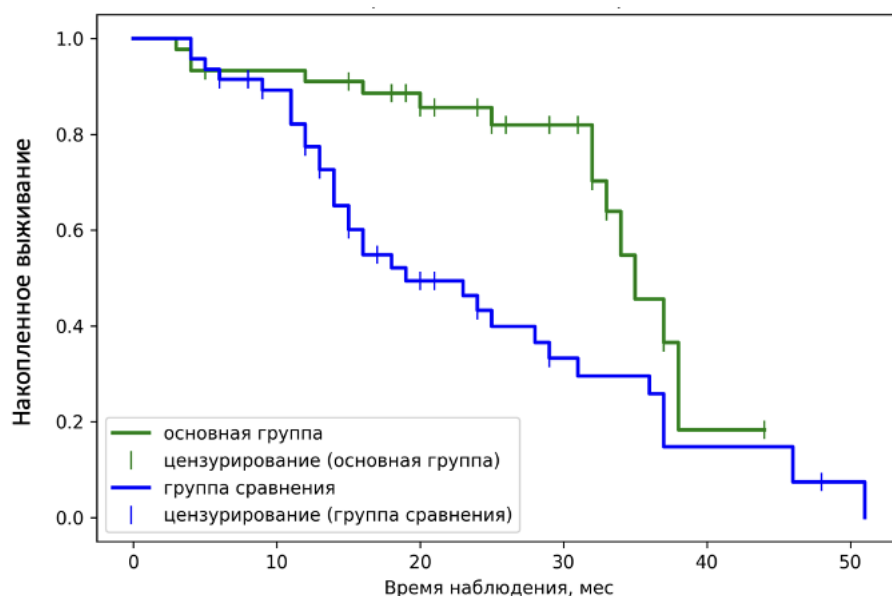


Рисунок 30. Кривые выживаемости Каплана-Майера, отражающие время до возврата стенокардии у пациентов двух групп.

На рисунке 30 представлены полученные кривые выживаемости без возврата стенокардии. Сравнение кривых показало значимое расхождение между группами. По результатам лог-рангового теста различия кривых выживаемости были достоверны ($\chi^2(1)=10,272$; $p=0,0014$). Отношение рисков возврата стенокардии в основной группе по сравнению с группой сравнения составило $OR=0,373$ (95% ДИ: 0,197-0,707; $p=0,0025$), что свидетельствует о статистически значимом снижении риска возврата стенокардии в группе МРК-контроля.

Анализ комбинированной конечной точки – больших коронарных событий – включившей летальный исход, инфаркт миокарда, повторную реваскуляризацию целевой артерии, также выявил положительную тенденцию по снижению частоты БКС в основной группе, однако, статистическая значимость в различиях достигнута не была: $\chi^2(1)=1,653$; $p=0,1985$; $OR=0,562$ (95% ДИ: 0,229-1,377; $p=0,2072$) (рисунок 31).

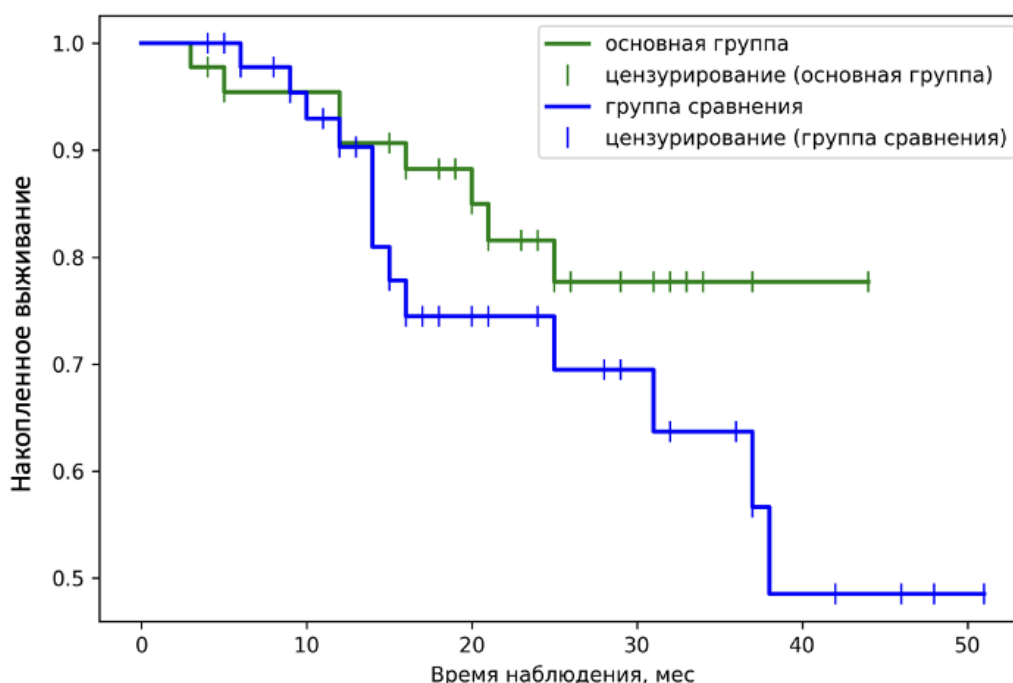


Рисунок 31. Кривые выживаемости Каплана-Майера, отражающие время до наступления БКС

Для поиска возможных предикторов наступления конечных точек в основной группе проведен регрессионный анализ. Поскольку целью исследования было оценить значение коронарной физиологии при коррекции протяжённых поражений, в качестве потенциальных предикторов были рассмотрены морфологические характеристики поражения (тандемный и диффузный типы), а также достигнутый физиологический результат вмешательства. Влияние последнего анализировался отдельно для подпороговых значений МРК ($\leq 0,89$) и субоптимальных значений в диапазоне 0,90–0,94.

Из-за малого количества наблюдаемых событий (16 событий для 45 наблюдений) применена пенализированная модель Кокса с L2-регуляризацией. По данным пенализированной Сох-регрессии статистически значимых независимых предикторов риска наступления событий не выявлено (таблица 8)

Признак	ОР	95% ДИ	p
Подпороговое значение МРК при завершении ЧКВ (0,89 и ниже)	0,88	0,33-2,38	0,801
Субоптимальное значение МРК при завершении ЧКВ (0,90-0,94)	1,42	0,33-6,08	0,640
Тандемное поражение по КАГ	0,67	0,09-5,05	0,696
Диффузное поражение по КАГ	1,50	0,20-11,30	0,696

Таблица 8. Результаты регрессионного анализа возможных предикторов нежелательных событий у пациентов основной группы.

Глобальная значимость модели также не подтверждена ($\chi^2=3,30$; $df=4$; $p=0,509$). Таким образом, для изучаемой выборки оцененные признаки не продемонстрировали независимого прогностического влияния на риск наступления коронарных событий. Следует еще раз отметить, что интерпретация данного анализа ограничена небольшим числом событий, что обуславливает широкие доверительные интервалы и малую статистическую мощность. Применение пенализированной Сох-регрессии повышает устойчивость оценок, однако, не устраняет ограничений, связанных с объемом выборки и редкостью исходов.

Обсуждение

Андреас Грюнциг, впервые в мире выполнивший баллонную ангиопластику коронарной артерии, еще 40 лет назад осознавал имеющиеся недостатки коронарографии и для определения значимости поражений предлагал оценивать разницу между постстенотическим давлением в коронарной артерии и давлением в аорте ($\Delta P = P_d - P_a$) при помощи специального катетера [86]. За прошедшие десятилетия изучение коронарной физиологии и использование различных индексов коронарного резерва значительно изменило подход к определению показаний к реваскуляризации миокарда. Так, ФРК, представляющий собой отношение давления в коронарной артерии дистальнее места сужения к давлению в аорте на фоне медикаментозно спровоцированной гиперемии, получил статус «золотого стандарта» в определении гемодинамической значимости поражений. Однако, метод не лишен недостатков. В случае многоуровневых поражений коронарных артерий используется ступенчатый подход, подразумевающий первоначальное устранение поражения с максимальным Δ ФРК, далее после оптимизации стента повторно измеряется ФРК и, при необходимости, стентировается следующее значимое поражение. Подобный алгоритм помимо временных и ресурсных затрат может стать причиной технических сложностей, связанных с необходимостью проведения дополнительного стента через ранее стентированный сегмент.

В негеперемических условиях устранение одного из сужений не приводит к значительным изменениям коронарного кровотока покоя. Подобное отсутствие взаимовлияния между сужениями в условиях покоя позволяет прогнозировать физиологический эффект ЧКВ, используя негеперемические индексы, в частности МРК. Данная особенность лежит в основе технологии виртуального стентирования.

В нашем исследовании была получена высокая степень корреляции между МРКпр и МРКф, что согласуется с данными других работ, опубликованных ранее [82, 87, 88]. Высокая прогностическая точность виртуального стентирования делает этот инструмент весьма привлекательным для решения целого ряда практических вопросов, возникающих перед эндоваскулярным специалистом, сталкивающимся с необходимостью вмешательства на тандемных и диффузных поражениях коронарных артерий. Недостатки стратегии «full metal jacket», которая вынужденно используется при подобных вариантах поражения, хорошо известны. К ним относится риск компретации значимых боковых ветвей, ограничения для наложения дистальных анастомозов при выполнении коронарного шунтирования в будущем, участки оверлэпинга стентов, наличие которых само по себе повышают риски тромбоза и рестеноза в стенте [89, 90]. Минимизация количества имплантированных стентов и протяженности стентированного сегмента может иметь не только экономические, но и клинические преимущества.

Анализируя случаи расхождения МРКпр и МРКф, мы пришли к выводу, что можно выделить две группы причин – транзиторные изменения гомеостаза, обусловленные выполнением ЧКВ, и расхождения вследствие неоптимального результата ЧКВ.

Остановимся подробнее на первой группе. В нашем исследовании поиск возможных предикторов плохой согласованности между МРКпр и МРКф не выявил каких-либо статистически значимых факторов, связанных с расхождением этих параметров. Однако, в работе Matsuo с соав увеличение ЧСС в ходе вмешательства коррелировало с значимым несовпадением МРКпр и МРКф. Так, в группе плохой согласованности МРКпр и МРКф отмечалось повышение средней ЧСС (с $64,9 \pm 10,3$ до $68,7 \pm 11,6$ уд/мин, $p=0,01$), тогда как в группе высокой согласованности изменения ЧСС не носили статистически значимого характера (с $73,8 \pm 10,2$ до $72,4 \pm 24,2$ уд/мин, $p=0,179$) [82]. При анализе промежуточных результатов использования виртуального стентирования у 34 пациентов в нашем исследовании изменение гемодинамических параметров

также статистически значимо влияло на точность моделирования эффекта ЧКВ. Так, шансы плохой согласованности при увеличении ЧСС на 1 уд/мин и уровня систолического артериального давления на 1 мм рт. ст. увеличивались на 1,11 и 1,08 раза соответственно. Подобную закономерность можно объяснить возрастанием работы сердца при повышении ЧСС и АД, которое приводит к увеличению коронарного кровотока и снижению значения МРК [91]. О способности изменений гемодинамики влиять на коронарный резерв известно уже достаточно давно. В работе McGinn показано, что статистически значимое снижение коронарного резерва происходит как при увеличении ЧСС (увеличение ЧСС с 76 до 100 уд/мин приводило к снижению коронарного резерва с $4,5 \pm 0,2$ до $3,8 \pm 0,2$; $p < 0,005$), так и при увеличении постнагрузки левого желудочка (повышение давления заклинивания легочной артерии с 9 ± 1 до 16 ± 1 мм рт ст сопровождалось снижением коронарного резерва с $3,8 \pm 0,2$ до $2,9 \pm 0,2$; $p < 0,002$) [92]. Поэтому, на наш взгляд, по мере накопления данных в более крупных исследованиях, фактор влияния гемодинамических сдвигов на прогнозирование МРК может получить свое подтверждение, поскольку имеется теоретическое обоснование данному влиянию. Болевой синдром, возникающий в ходе выполнения ЧКВ, также может приводить к занижению итогового значения МРК опосредованно через повышение тонуса симпатомиметической активности и увеличения работы сердца.

Помимо изменений гемодинамики причиной расхождения между МРК_{пр} и МРК_ф может являться микроэмболия дистального русла, возникающая в момент имплантации стента или баллонной оптимизации. В работе Selvanayagam с соавт изучалось влияние микроэмболии на коронарный кровоток по данным МРТ миокарда, выполняемого до ЧКВ и в течение 24 часов после ЧКВ. Было показано, что при появлении новых дистальных участков гиперусиления миокардиальный перфузионный индекс, определяемый как отношение кровотока на фоне гиперемии к кровотоку в покое, значимо снижается (2.16 [95% ДИ, $1.95 - 2.37$] до ЧКВ; 2.00 [95% ДИ, $1.82 - 2.19$] после ЧКВ; $P < 0.001$), тогда как в более проксимальных участках индекс не изменяется, что объясняет отсутствие в таких

случаях феномена no-reflow на уровне эпикардиальных артерий. При повторном выполнении МРТ через 6 месяцев отмечалось восстановление перфузионного индекса [93]. Поскольку МРК, в отличие от ФРК, определяется наличием поражений как на уровне эпикардиальных артерий, так и на уровне микроциркуляторного русла, транзиторная закупорка последнего вследствие микроэмболии, может приводить к снижению МРК [94].

Другим фактором, который может привести к расхождению фактически полученного и прогнозируемого значения МРК, является транзиторная гиперемия, возникающая в ответ на кратковременную окклюзию коронарной артерии баллоном. При анализе результатов регистра PERSPECTIVE-PCI было показано, что после ЧКВ хорошая согласованность между негиперемическим индексом Pd/Pa и ФРК имеется при значениях Pd/Pa в надпороговом диапазоне (при $Pd/Pa > 0.92$ у 93,8% пациентов ФРК также был более 0,08), тогда как у пациентов с $Pd/Pa \leq 0,92$ и менее в 60,4% случаев ФРК оказывался больше 0,8. При оценке отдаленных результатов у пациентов, имеющих после ЧКВ $Pd/Pa \leq 0,92$ и $ФРК \leq 0,80$, риск повторных событий в целевом сосуде был значительно выше, чем у пациентов с $Pd/Pa > 0,92$ (10.4% и 2.5% соответственно; ОР: 4.204; 95% ДИ: 1.521-11.618; $p=0.006$), при этом у пациентов с $Pd/Pa \leq 0,92$, но $ФРК > 0,80$ риски были сопоставимы с группой $Pd/Pa > 0,92$ (3.5% и 2.5% соответственно; ОР: 1.327; 95% ДИ: 0.398 - 4.428; $p=0.645$). Таким образом, индекс Pd/Pa имеет низкую прогностическую ценность в отношении риска повторных событий в целевом сосуде в сравнении с ФРК. По мнению авторов это связано с вариативностью показателя Pd/Pa сразу после имплантации стента, которая сама по себе способна спровоцировать развитие транзиторной гиперемии. Стоит помнить, что именно окклюзия баллоном использовалась на первых этапах внедрения ФРК для достижения максимальной гиперемии. Снижение коронарного резерва кровотока у пациентов с $Pd/Pa \leq 0,92$ по сравнению с группой $Pd/Pa > 0,92$ ($2,13 \pm 1,13$ и $3,30 \pm 1,71$ соответственно, $p < 0.001$), свидетельствует о более значительном увеличении кровотока покоя среди пациентов с $Pd/Pa \leq 0,92$, что и способно, наряду с резидуальной ишемией, быть причиной снижения

негиперемического индекса, основанного на измерении кровотока покоя [95]. В нашем исследовании мы также сталкивались с влиянием транзиторной гиперемии на итоговое значение МРК. В ряде случаев мы наблюдали постепенный прирост показателя МРК в течение 5-8 минут, в связи с чем, на наш взгляд, при первоначально неудовлетворительном или сильно расходящемся с прогнозируемым физиологическом результате ЧКВ целесообразно рекомендовать выполнение повторных измерений МРК с интервалом 3-4 минуты. Так, Matsuo с соавт анализировал результаты измерения коронарных индексов у 74 пациентов с поражением коронарного русла. Первоначально измерялся МРК, затем путем введения аденозина индуцировалась гиперемия и на ее пике измерялся ФРК. Далее повторно оценивался МРК и время между измерением ФРК и восстановлением МРК до исходных значений. Медиана времени восстановления составила 203,5 сек, среднее время 207.4 ± 71.4 сек. [82]. Имеются также данные о более длительном характере постокклюзионной гиперемии в сравнении с фармакологически индуцированной (70 ± 22 и 51 ± 25 сек. соответственно; $p < 0.01$) [96].

Вторая группа причин расхождения моделируемых и фактически получаемых значений МРК – это субоптимальный результат ЧКВ. Ангиографическая оценка результата стентирования имеет те же ограничения и недостатки, что и ангиографическая оценка исходной тяжести поражения коронарного русла. Негативное влияние физиологически субоптимального результата ЧКВ на отдаленный прогноз продемонстрировано в ряде исследований. В DEFINE PCI 500 пациентам после выполнения ЧКВ выполнялась контрольная оценка МРК с протяжкой датчика. В результате, резидуальная ишемия после ангиографически успешного ЧКВ выявлена у 112 пациентов (24%), средний показатель МРК в этой группе составил 0.84 ± 0.06 (0.60 - 0.89). По результатам протяжки датчика МРК было показано, что у 81,6% пациентов с резидуальной ишемией имелся участок локального снижения давления (протяженностью до 15 мм), не визуализируемый на ангиографии как стеноз и вследствие этого не подвергнутый каким-либо манипуляциям; у 18,4%

поражение имело диффузный характер. Среди локальных участков снижения давления 38,4% локализовались в стенте, 31,5% проксимальнее стента, 30,1% дистальнее стента [97]. В течение года наблюдения у пациентов с МРК 0,95 и выше имелась значительно более низкая частота комбинированной конечной точки (кардиальная летальность, спонтанного инфаркта миокарда, повторной реваскуляризации) по сравнению с пациентами, у которых МРК после ЧКВ был менее 0,95 (1,8% и 5,7% соответственно, $P=0,04$). Завершение ЧКВ с МРК 0,95 и более также способствовало и большему снижению выраженности стенокардии. В данной группе улучшения самочувствия на ≥ 10 баллов в соответствии с опросником SAQ-AF достигнуто у 100% пациентов, в группе с финальным МРК менее 0,95 только у 88,5% ($P=0,01$) [98].

В исследовании TARGET-FFR 260 пациентов в соотношении 1:1 были рандомизированы в две группы. В первой группе оператор, выполняющий процедуру стентирования, получал доступ к результату измерения итогового ФРК и при низких значениях выполнял оптимизацию в соответствии с разработанным для исследования алгоритмом. Во второй группе результаты итогового измерения ФРК были скрыты от оператора и решение о завершении вмешательства принималось на основании данных ангиографии. Субоптимальный результат ЧКВ (ФРК менее 0,90) был получен у 68,1% от всей популяции исследования. В первой группе у 30,5% пациентов была выполнена оптимизация результата ЧКВ (постдилатация и/или имплантация дополнительного стента). Однако, статистически значимой разницы между двумя группами по доле пациентов, у которых были достигнуты финальные значения ФРК более 0.90, получено не было (38,1% в первой группе и 28,1% во второй группе, 95% ДИ -1,84 – 21,91, $P=0,099$). Но доля пациентов со значением $\text{ФРК} \leq 0,80$ в первой группе оказалась значительно ниже, чем в группе контроля (-11,2%, 95% ДИ -21,87 - -0,35, $P=0,045$). Таким образом, в данном исследовании использование ФРК позволяло снизить количество пациентов, у которых после имплантации стента сохранялась ишемия в бассейне целевой артерии [99].

Мета-анализ Griffioen с соавт. 7 исследований, где результат ЧКВ оценивался различными коронарными индексами (ФРК, МРК, QFR), показал, что при медиане наблюдения 2 года неоптимальный физиологический результат ассоциирован с повышением риска комбинированной конечной точки (ОР: 2.32; 95% ДИ 1.71-3.16), а также отдельных ее компонентов- смерти (ОР: 1,41; 95% ДИ 1.04-1,89), инфаркта миокарда (ОР: 2.70; 95% ДИ 1.34-5,42), повторной реваскуляризации (ОР: 2.88; 95% ДИ 1.91-4,35) [100].

В крупном мета-анализе Hwang с соавт влияние резидуальной ишемии изучено у 5277 пациентов (5869 артерий), которым проводилось измерение ФРК после процедуры стентирования коронарных артерий. Среднее значение пост-ЧКВ ФРК в данной популяции составило 0,89 (0,84-0,94). В 690 (11,8%) стентированных артериях показатель ФРК оказался 0,80 и ниже. В течение 2 лет наблюдения частота кумулятивной конечной точки (кардиальная смерть, ИМ в бассейне целевой артерии, повторная реваскуляризация целевой артерии) составила 7,2% (340 пациентов). Низкое значение пост-ЧКВ ФРК значительно повышало риск кумулятивной конечной точки (скорректированное ОР при каждом снижении ФРК на 0,01: 1,04; 95% ДИ 1,02-1,05; $P < 0,001$). Данная тенденция сохранялась вне зависимости от пола и возраста пациентов, наличия факторов риска – артериальной гипертензии и сахарного диабета. В данном мета-анализе значимое повышение риска комбинированной конечной точки наблюдалась при значениях пост-ЧКВ ФРК 0,86 и ниже, значимое повышение риска кардиальной летальности и ИМ, при значениях пост-ЧКВ ФРК 0,80 и ниже. При этом авторы отмечают, что на сегодняшний день нет определенного понимания является ли субоптимальный физиологический результат корректируемым фактором или же просто маркером повышенного риска [101].

Предикторами получения субоптимального физиологического результата после стентирования коронарных артерий являются локализация поражения в передней межжелудочковой артерии, исходно низкое значение индекса и диффузный характер поражения. В исследованиях, в которых для выявления причин резидуальной ишемии использовалась внутрисосудистая визуализация,

показано, что стент-ассоциированные дефекты, такие как недораскрытие и мальпозиция стента, «географический промах», большие диссекции и значительное пролабирование бляшки, могут приводить к субоптимальному физиологическому результату стентирования [102].

В нашем исследовании из-за малой выборки пациентов и небольшого числа событий не удалось продемонстрировать четкую связь между низкими значениями пост-МРК и развитием коронарных событий в отдаленном периоде. Тем не менее, на наш взгляд, контрольное измерение коронарного индекса после окончания ЧКВ является важным звеном в процессе оптимизации клинических результатов эндоваскулярного лечения ИБС. Но сложность заключается в том, что достижение высоких значений индексов не всегда реализуемо, особенно в случаях, когда нет возможности использования ВСУЗИ. Выполнение протяжки датчика МРК с картированием может упростить оператору выявление зоны, ответственной за остаточную ишемию (в пределах стентированного сегмента, либо в участках диффузного поражения, не визуализируемого на ангиографии), но только ВСУЗИ данные позволят устранить имеющийся дефект наиболее безопасно и эффективно. Однако, в нашей серии наблюдений были пациенты, у которых финальные значения МРК оказывались ниже 0,89, несмотря на применение ВСУЗИ для подбора максимально допустимых и при этом безопасных в отношении риска перфорации диаметров баллонных катетеров. По всей видимости, некоторые морфологические особенности поражения – диффузный характер, кальциноз – могут быть связаны с риском получения физиологически неоптимального непосредственного результата ЧКВ, а следовательно, и отдаленного клинического результата. В нашем исследовании регрессионный анализ не определил тип поражения (тандемный/диффузный) как независимый предиктор неблагоприятных исходов в отдаленном периоде, что, по всей видимости, в большей степени связано с малой выборкой пациентов. В более крупной работе Fezzi S с соавт у 516 пациентов выполнен анализ постпроцедуральных значений ФРК. Первоначальная виртуальная протяжка ФРК, выполненная путем компьютерной оценки ангиографических данных,

определила 53% поражений как фокальные, остальные 47% поражений как диффузные. Диффузный паттерн поражения ассоциировался с более низкими итоговыми значениями ФРК в сравнении с фокальным (0.91 ± 0.05 и 0.94 ± 0.05 соответственно; $p = 0.001$) и более высокой частотой субоптимальных значений ФРК на момент завершения вмешательства (43.0% и 22.7% соответственно; $p = 0.001$), а субоптимальный результат ФРК, в свою очередь, был связан с повышенным риском повторных событий в целевом сосуде (16.2% и 7.6%; ОР: 2.311; 95% ДИ 1.410–3.794; $p = 0.0009$) при средней медиане наблюдения 37 месяцев [103].

С другой стороны, наглядность и точность метода картирования МРК позволяет оператору разработать алгоритм оптимизации результата ЧКВ даже в случаях, когда по каким-либо причинам выполнение ВСУЗИ не доступно. В нашем исследовании частота выявления резидуальной ишемии (МРК 0,89 и ниже) составила 20% (10 пациентов), что в целом соответствует мировым данным [99, 100]. За исключением двух случаев, подробно рассмотренных выше, всем пациентам дополнительные меры по повышению показателя МРК предпринимались на основе данных протяжки датчика. В итоге, лишь у одного пациента из восьми, имевшего диффузное поражение ПМЖВ, не удалось достичь финальных значений МРК 0,90 и выше.

Обобщая выше сказанное, можно утверждать, что в ходе исследования была реализована его исходная цель, решены все поставленные задачи, разработаны ценные практические рекомендации. Продемонстрировано, что картирование МРК и метод виртуального стентирования имеют большое клиническое значение. Высокая прогностическая точность метода упрощает принятие тактических решений в ходе ЧКВ при тандемном и диффузном стенозировании коронарного русла. Варианты поражений, имеющие диффузный физиологический паттерн, а также умеренно кальцинированные поражения, в особенности локализованные в бассейне ПМЖВ, связаны с риском остаточной ишемии или субоптимального физиологического результата, но не являются противопоказанием для применения данной технологии. На наш взгляд,

прогностическая ценность метода значительно снижается при выраженной извитости артерии, когда проведение проводника меняет геометрию сосуда и может формировать «ложные» сужения из-за жесткости проводника, что приводит к получению искаженных результатов измерений. Другой уязвимостью метода является наличие критических сужений коронарных артерий (более 90%), которые приводят к снижению кровотока покоя, что делает точное прогнозирование эффекта стентирования невозможным. Наконец, массивный кальциноз, сам по себе значительно затрудняющий получение оптимального результата стентирования, может исказить измерения за счет невозможности плавного вытягивания датчика из-за его застревания и ударов об стенку артерии, что, как правило, приводит к большому количеству артефактов во время записи.

Заключение

Для оценки точности моделирования физиологического эффекта ЧКВ на основании технологии виртуального стентирования был осуществлен проспективный набор в основную группу 50 пациентов в соответствии с критериями включения – хроническое течение ИБС, наличие подтвержденной ишемии миокарда, диффузное или тандемное поражение коронарных артерий с сужениями 40-90%, исходный показатель МРК в целевой артерии 0,89 и ниже. Пациенты с фракцией выброса ЛЖ менее 35%, острым коронарным синдромом, выраженным кальцинозом коронарных артерий, требующим применение дебалкинга, пациенты с сопутствующей клапанной патологией, а также локальными стенозами коронарных артерий в исследование не включались.

На этапе включения пациента в основную группу оценка коронарограмм производилась «эндоваскулярным консилиумом», состоящим из трех специалистов, имеющих опыт выполнения более 300 ЧКВ в год. Ангиографическими критериями включения являлось наличие сужений 40-90% по диаметру, имеющих тандемный или диффузный характер. К тандемным поражениям были отнесены поражения, локализующиеся в одной артерии и отграниченные друг от друга непораженным сегментом протяженностью 3 и более референсных диаметра сосуда. К диффузным сужениям относились стенозы более 40% по диаметру и протяженностью, превышающей 20 мм. Ангиометрия с целью определения степени и протяженности сужения выполнялась на ангиографе Phillips Azurion 7 (Голландия). Далее «эндоваскулярный консилиум» на основании ангиографии разрабатывал тактику выполнения ЧКВ. Определялись целевые поражения и планируемое количество имплантируемых стентов с подсчетом общей протяженности стентированного сегмента. Указанные параметры фиксировались в протоколе исследования.

В основной группе ЧКВ выполнялось под контролем измерения и картирования МРК с применением технологии виртуального стентирования.

Исходный показатель МРК, классификация поражения в соответствии с полученной физиологической картой, а также результат виртуального стентирования и прогнозируемое значение МРК фиксировались в протоколе исследования. После имплантации стента и его баллонной оптимизации повторно измерялся МРК. При получении показателя МРК меньше 0,95, а также при расхождении МРК_{пр} и МРК_ф на 0,03 и более выполнялась повторная протяжка датчика и построение физиологической карты. Если после дополнительных постдилатаций разница между МРК_{пр} и МРК_ф по-прежнему оказывалась 0,03 и более, пациент распределялся в группу «плохой» согласованности, при меньшей разнице – в группу «хорошей» согласованности.

Дополнительный стент имплантировался в случаях, когда МРК_ф не превышал 0,89 и при этом имелся участок градиентов давления, не отображенный на исходной карте. Так же при решении вопроса об имплантации дополнительного стента принимались во внимание диаметр артерии на данном уровне и наличие приемлемой «посадочной» зоны.

Непосредственные результаты. У всех пациентов основной группы был получен хороший ангиографический результат вмешательства (остаточный стеноз менее 30%, кровоток TIMI III). Однако, при контрольном измерении МРК только у 17 пациентов (34%) был достигнут оптимальный физиологический результат, соответствующий финальному значению МРК 0,95 и более. У 10 пациентов (20%) выявлена остаточная ишемия (МРК 0,89 и менее). Применения более агрессивной постдилатации и/или имплантации дополнительного стента позволило повысить итоговое значение МРК до надпороговых значений у 8 пациентов, тогда как у 2 пациентов (4%), несмотря на все манипуляции, финальное значение МРК оказалось ниже 0,89.

У 23 пациентов (46%) после ангиографически успешного ЧКВ полученные значения МРК находились в диапазоне 0,90-0,94. При этом значимое расхождение (0,03 и более) между МРК_{пр} и МРК_ф имело место у пяти пациентов. Ни в одном из этих пяти случаев дополнительные меры по

оптимизации физиологического результата не позволили получить МРК в диапазоне значений более 0,95.

Таким образом, после оптимизации результатов ЧКВ путем более агрессивной баллонной дилатации и/или имплантации дополнительного стента у 2 пациентов (4%) значения МРК оказались в подпороговой области (0,89 и ниже), у 31 пациента (62%) МРК колебался в пределах 0,90-0,94, и у 17 (34%) пациентов удалось достичь финальных значений МРК 0,95 и более.

Влияния картирования показателя МРК на планирование ЧКВ.

Выполнение протяжки МРК привело к пересмотру в ряде случаев ангиографической классификации поражений. Так, статистически значимо увеличилось число локальных поражений (с 0% до 18%, $p=0,004$), что, по всей видимости, стало следствием снижения числа тандемных поражений (с 64% до 26%; $p<0,001$). Кроме того, отмечено статистически значимое увеличение количества диффузных поражений с 36% до 56% ($p=0,002$). При этом общая протяженность поражения, которая после физиологической оценки была подвергнута стентированию, оказалась значимо ниже, чем планировалось, исходя из анализа ангиографических данных ($52,8\pm 21,5$ мм и $61,3\pm 19,1$ мм соответственно; $p=0,002$). Снижение протяженности стентированного сегмента позволило также уменьшить количество фактически имплантированных стентов по сравнению с исходно запланированным ($1,50\pm 0,58$ и $1,86\pm 0,57$ соответственно; $p<0,001$).

Соотношение между прогнозируемым и фактически полученным значением МРК.

Среднее исходное значение МРК до операции составило $0,78\pm 0,11$. После выполнения ЧКВ отмечалось статистически значимое повышение МРК до $0,93\pm 0,03$ ($p<0,001$). Среднее прогнозируемое на основании виртуального стентирования значение МРК составило $0,95\pm 0,03$. Анализ графика Бланда-Альтмана для сопоставления МРК_{пр} и МРК_ф демонстрирует, что средняя разница между МРК_{пр} и МРК_ф равна $0,02\pm 0,03$ (95% ДИ -0,039 - 0,079), систематическая ошибка является статистически не значимой и не зависит от

величины измерений. Случайная ошибка мала (от -0,04 до 0,08), что указывает на высокую согласованность методов. По результатам корреляционного анализа была выявлена статистически значимая прямая связь высокой тесноты по шкале Чеддока ($r=0.640$, $p<0.001$).

Группы «хорошей» и «плохой» согласованности включили 37 и 13 пациентов соответственно. Среднее значение МРКф в первой группе составило 0.94 ± 0.03 , во второй группе - 0.90 ± 0.04 ($p<0.001$). При сравнении демографических, клинических параметров пациентов, а также ангиографических и физиологических характеристик поражений значимой разницы в двух группах получено не было. При проведении однофакторного регрессионного анализа каких-либо статистически значимых предикторов расхождения МРКпр и МРКф не получено.

Сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов исследуемых групп.

Непосредственные результаты. При анализе протяженности стентированного сегмента у пациентов в группе МРК-контроля с группой, где решение принималось только на основании ангиографических данных, имелась тенденция к меньшим значениям в первой группе, однако, данное различие не имело статистически значимый характер. Так, в основной группе медиана длина стентированного сегмента составила 48 мм, в группе сравнения – 60 мм ($p=0,281$). Средний диаметр имплантируемого стента в основной группе составил $3,0\pm 0,37$ мм, в группе сравнения $3,0\pm 0,42$ мм ($p=0,951$), средний диаметр баллонного катетера $3,25\pm 0,47$ мм и $3,375\pm 0,52$ мм ($p=0,595$) соответственно.

Затраты временных ресурсов также ожидаемо оказались выше в основной группе, что выражалось в статистически значимом увеличении как общей продолжительности вмешательства, так и времени рентгеновского облучения в режиме скопии. Очевидно, данная тенденция обусловлена необходимостью выполнения повторных протяжек датчика МРК под рентгеноскопическим контролем.

Госпитальные результаты. Средний койко-день в основной группе составил $3,1 \pm 1,1$ день, в группе сравнения $3,5 \pm 1,5$ дня. На госпитальном этапе каких-либо коронарных событий в основной группе не наблюдалось, в группе сравнения у двух пациентов (4%) имел место инфаркт миокарда 4а и 4б типов. По поводу инфаркта миокарда 4б типа, развившегося через 4 часа после стентирования, выполнено повторное вмешательство с тромбэкстракцией и баллонной дилатацией стентов с восстановлением кровотока до градации TIMI III.

У всех пациентов основной группы на фоне проведенного вмешательства отмечается клиническое улучшение в виде снижения функционального класса стенокардии, так с I ФК стенокардии был выписан 41 пациент (82%), со вторым классом стенокардии – 6 пациентов (12%), 3 пациента (6%) имели безболевую форму ИБС. В группе сравнения данные показатели составили 38 (76%), 11 (22%) и 1 (2%) соответственно.

Отдаленные результаты. Средний период наблюдения в основной группе составил $24 \pm 9,8$ мес, в группе сравнения $19,8 \pm 10,2$ мес ($p=0,04$). Отдаленные результаты оценены у 45 (90%) пациентов основной группы и 47 (94%) пациентов группы сравнения.

Летальность в основной группе составила 4%. В группе сравнения летальных исходов на протяжении периода наблюдения не зафиксировано. При анализе времени до наступления летального исхода по методу Каплана-Майера не выявлено статистически значимых различий в частоте летальности у пациентов двух групп. По результатам лог-рангового теста $\chi^2(1)=2,12$, $p=0,146$. В основной группе частота инфаркта миокарда составила 4% (2 пациента), в группе сравнения – 6% (3 пациента). Анализ выживаемости без развития инфаркта миокарда также не выявил статистически значимой разницы между группами ($\chi^2(1)=0,391$, $p=0,5319$). Отношение рисков развития данного события в основной группе по сравнению с группой сравнения составило $OR=0,569$ (95% ДИ 0,094-3,428; $p=0,5383$), что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий между группами.

В основной группе пяти (10%) пациентам была выполнена повторная реваскуляризация целевой артерии, в одном случае в объеме коронарного шунтирования, в четырех случаях выполнялось стентирование (в 3 случаях оперативное лечение проводилось по месту жительства, в связи с чем не было представлено полноценных данных о причинах, по которым проводилось вмешательство). У одного пациента из числа повторно стентированных через 25 месяцев после вмешательства при выполнении сцинтиграфии миокарда выявлен значимый объем ишемизированного миокарда в бассейне целевой артерии, в связи с чем был имплантирован дополнительный стент в зону стеноза, вклад которого в ходе первоначального вмешательства был оценен как незначительный (финальное значение МРК составило 0,94). У второго пациента через 20 месяцев после вмешательства отмечен возврат стенокардии, при этом во время первичного вмешательства устранение одного из двух сужений целевой артерии позволило повысить значение МРК с 0,87 до 0,95. Возврат стенокардии, наличие ангиографически значимого стеноза и положительный результат стресс-теста послужили поводом для выполнения повторной реваскуляризации.

В группе сравнения повторная реваскуляризация целевой артерии выполнена у 12 пациентов (24%). При этом в двух случаях по поводу сочетания прогресса атеросклероза и рестеноза в стентах выполнено коронарное шунтирование, в 10 случаях – ЧКВ (по поводу рестеноза в 5 случаях, окклюзии в стенте – в одном случае, по поводу прогресса атеросклероза в 3 случаях, сочетание прогресса атеросклероза и рестеноза в стенте – в одном случае).

Сравнительный анализ выживаемости без повторной реваскуляризации не выявил статистически достоверной разницы между группами наблюдения ($\chi^2(1)=2,878$, $p=0,0898$). Отношение рисков развития данного события в первой группе по сравнению со второй группой составило $OR=0,407$ (95% ДИ: 0,139-1,194; $p=0,1016$), что свидетельствует о наличии тенденции к снижению риска повторной реваскуляризации в основной группе, тем не менее, различия не имеют статистической значимости. Однако, во второй группе имелось три пациента, у которых в отдаленном периоде были выявлены внутривентрикулярные

окклюзии коронарных артерий, при этом морфология поражения не позволяла выполнить повторную реваскуляризацию открытым или эндоваскулярным путем. При добавлении в анализ этих пациентов различия между группами приобретали статистически значимый характер. По результатам лог-рангового теста различия кривых выживаемости были достоверны ($\chi^2(1)=6,042$; $p=0,0140$) при уровне значимости $\alpha=0,05$. Отношение рисков составило $OR=0,299$ (95% ДИ: 0,107-0,833; $p=0,0209$), что указывает на статистически значимо более низкий риск развития ангиографически значимого рестеноза и/или прогресса атеросклероза в основной группе.

Возврат стенокардии и/или ухудшение симптомов было отмечено у 14 (31%) пациентов основной группы и 34 (72%) пациентов группы сравнения. По результатам лог-рангового теста различия кривых выживаемости были достоверны ($\chi^2(1)=10,272$; $p=0,0014$). Отношение рисков возврата стенокардии в основной группе по сравнению с группой сравнения составило $OR=0,373$ (95% ДИ: 0,197-0,707; $p=0,0025$), что свидетельствует о статистически значимом снижении риска возврата стенокардии в группе МРК-контроля.

Анализ комбинированной конечной точки – больших коронарных событий – включившей летальный исход, инфаркт миокарда, повторную реваскуляризацию целевой артерии, также выявил положительную тенденцию по снижению частоты БКС в основной группе, однако, статистическая значимость в различиях достигнута не была: $\chi^2(1)=1,653$; $p=0,1985$; $OR=0,562$ (95% ДИ: 0,229-1,377; $p=0,2072$).

Выводы

1. Технология виртуального стентирования имеет высокую точность в прогнозировании результатов ЧКВ при tandemных и диффузных поражениях. В нашем исследовании средняя разница между МРКпр и МРКф составила $0,02 \pm 0,03$ (95% ДИ $-0,039 - 0,079$), систематическая ошибка оказалась статистически не значимой. Малый размер случайной ошибки (от $-0,04$ до $0,08$) указывает на высокую согласованность показателей между собой.
2. Ангиографическая оценка диффузного или tandemного поражения для определения оптимального участка стентирования зачастую приводит к переоценке значимости отдельных стенозов. Картирование МРК позволяет статистически значимо снизить протяженность стентированного сегмента по сравнению с планом, составленным на основании ангиографических данных ($52,8 \pm 21,5$ мм и $61,3 \pm 19,1$ мм соответственно; $p=0,002$), за счет снижения среднего количества поражений, требующих устранения ($1,46 \pm 0,58$ по данным физиологической оценки и $1,88 \pm 0,80$ по данным КАГ; $p=0,001$), и среднего числа имплантированных стентов ($1,50 \pm 0,58$ и $1,86 \pm 0,57$ соответственно; $p<0,001$). Тенденция к снижению протяженности стентированного сегмента нашла свое отражение и в пересмотре классификации поражений. Так, выполнение протяжки МРК привело к статистически значимому увеличению числа локальных поражений (с 0% до 18%, $p=0,004$) и снижению числа tandemных поражений (с 64% до 26%; $p<0,001$). Статистически значимое увеличение количества диффузных поражений с 36% до 56% ($p=0,002$) в нашей работе объясняется полученными паттернами кривых, которые в ряде ангиографически tandemных поражений имели постепенно восходящий характер, что свидетельствует о распространенном характере атеросклеротического поражения коронарной артерии и соответствует диффузному типу поражения.
3. Статистически значимых предикторов расхождения МРКпр и МРКф в нашей работе не получено. Для более глубокого понимания ограничений метода

и возможных противопоказаниях к применению необходимо дальнейшее изучение результатов в более крупных исследованиях.

4. Картирование показателя МРК является безопасным методом, в нашем исследовании его применение не было связано с развитием каких-либо дополнительных интра- и периперационных осложнений. Однако, использование данной технологии приводит к повышению как общей продолжительности вмешательства, так и длительности скопии. В отдаленном периоде наблюдения ($24 \pm 9,8$ мес) частота летального исхода составила 4% (2 пациента), частота инфаркта миокарда – 4% (2 пациента). Возврат стенокардии отмечен у 14 пациентов (31%), при этом повторная реваскуляризация потребовалась в пяти случаях (10%).

5. Сравнение отдаленных клинических результатов показало статистически значимое снижение риска развития рестеноза/прогресса атеросклероза ($OR=0,299$ (95% ДИ: 0,107-0,833; $p=0,0209$)) и риска возврата/ухудшения симптомов ИБС ($OR=0,373$ (95% ДИ: 0,197-0,707; $p=0,0025$)) в группе пациентов, которым ЧКВ было выполнено с использованием картирования МРК, по сравнению с пациентами, у которых применялся только ангиографический контроль. Показатели летальности, инфаркта миокарда, частоты повторной реваскуляризации, а также комбинация этих событий оказались сопоставимыми в обеих группах.

Практические рекомендации

1. У пациентов с тандемным или диффузным поражением коронарного русла рекомендуется выполнять протяжку датчика МРК для выявления поражений, вносящих наибольший гемодинамический вклад в формирование ишемии миокарда.
2. Для прогнозирования физиологического эффекта от имплантации стента в выбранный пораженный участок рекомендуется использовать технологию виртуального стентирования.
3. Для получения наиболее точных физиологических карт крайне важным является соблюдение всех технических рекомендаций производителя. Кроме того, при построении карты рекомендуется выбирать ангиографические проекции, исключающие интерпозицию различных сегментов коронарного русла в зоне интереса, и выполнять съемку с получением достаточно тугого контрастирования коронарной артерии. Если сумма показателя МРК и количества желтых точек на полученной карте не равна единице, рекомендуется повторить измерение.
4. Если после выполненного стентирования контрольная оценка МРК демонстрирует неудовлетворительный результат, выполнить повторные измерения с интервалом 3-5 минут для минимизации влияния реактивной гиперемии. Интракоронарное введение нитратов позволяет устранить явления микроэмболизации дистального русла и улучшить итоговый показатель МРК. Однако, поскольку введение нитратов приводит к развитию транзиторной гиперемии, рекомендуется проводить измерения через 3-5 минут.
5. В случаях, когда повторные измерения финального МРК не позволяют достичь оптимальных результатов, рекомендуется выполнить повторную протяжку датчика с построением физиологической карты. Данная манипуляция позволит выявить участок, ответственный за остаточную ишемию. Если гэп находится внутри стента, более агрессивная постдилатация может обеспечить

значимый прирост показателя. При наличии градиентов вне стентированного сегмента рекомендуется рассмотреть вопрос об имплантации дополнительного стента.

6. При получении субоптимального или неудовлетворительного физиологического результата стентирования, выполнение ВСУЗИ позволит разработать наиболее безопасную и эффективную дальнейшую тактику вмешательства для повышения финальных значений МРК.

Список литературы

1. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J*. 2015;36(45):3182-3188. doi:10.1093/eurheartj/ehv452
2. Van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PAL, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10006):1853-1860. doi:10.1016/S0140-6736(15)00057-4
3. Echavarría-Pinto M, Collet C, Escaned J, Piek JJ, Serruys P. State of the art: Pressure wire and coronary functional assessment. *EuroIntervention*. 2017;13(6):666-679. doi:10.4244/EIJ-D-17-00503
4. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. Published online 2024:1-123. doi:10.1093/eurheartj/ehae177
5. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В., Акчурин Р.С., Алемян Б.Г., Алехин М.Н., Аронов Д.М., Арутюнян Г.К., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Бощенко А.А., Бубнова М.Г., Булкина О.С., Васюк Ю.А., Галявич А.С., Глезер М.Г., Голубев Е.П., Голухова ЯСС. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):166-229. doi:10.15829/1560-4071-2024-6110.
6. Yang X, Yu Q, Yang J, Guo J, Jin Q. Intracoronary nicorandil induced hyperemia for physiological assessments in the coronary artery lesions. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9(2):1023641. doi:10.3389/fcvm.2022.1023641.
7. Elbadawi A, Sedhom R, Ghoweba M, Etewa AM, Kayani W, Rahman F. Contemporary Use of Coronary Physiology in Cardiology. *Cardiol Ther*. 2023;12(4):589-614. doi:10.1007/s40119-023-00329-2.

8. Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10258):1204-1222. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9
9. Juan-Salvadores P, Jiménez Díaz VA, Iglesia Carreño C, Guitián González A, Veiga C, Martínez Reglero C, et al. Coronary artery disease in very young patients: analysis of risk factors and long-term follow-up. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Mar;9(3):82. doi:10.3390/jcdd9030082.
10. King A, Rajpura J, Liang Y, Paprocki Y, Uzoigwe C. Impact of cardiovascular disease on health care economic burden and resource utilization: a retrospective cohort study in adults in the United States with type 2 diabetes with or without stroke, myocardial infarction, and peripheral arterial disease. *Curr Med Res Opin*. 2022;38(11):1831-1840. doi:10.1080/03007995.2022.2125259
11. Butnariu LI, Florea L, Badescu MC, Țarcă E, Costache II, Gorduza EV. Etiologic Puzzle of Coronary Artery Disease: How Important Is Genetic Component? *Life*. 2022;12(6). doi:10.3390/life12060865
12. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol*. 1974;34(1):48-55. doi:10.1016/0002-9149(74)90092-7
13. White CW, Wright CB, Doty DB, et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med*. 1984;310(13):819-824. doi:10.1056/NEJM198403293101304
14. Orsini E, Nistri S, Zito GB. Stable ischemic heart disease: re-appraisal of coronary revascularization criteria in the light of contemporary evidence. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020;10(6):1992-2004. doi:10.21037/CDT.2019.11.02
15. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. *N Engl J Med*. 2010;362(10):886-895. doi:10.1056/nejmoa0907272
16. Yusuf S, Zucker D, Passamani E, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994;344(8922):563-570. doi:10.1016/S0140-6736(94)91963-1

17. British Cardiovascular Intervention Society. 2020-2021 coronary and structural audit. 2021. <https://www.bcis.org.uk/audit-results/> (accessed 19 February 2025).
18. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503-1516. doi:10.1056/nejmoa070829
19. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, et al. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503-2515. doi:10.1056/nejmoa0805796
20. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1395-1407. doi:10.1056/nejmoa1915922
21. Shaw LJ, Weintraub WS, Maron DJ, et al. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2012;164(2):243-250. doi:10.1016/j.ahj.2012.05.018.
22. Padala SK, Sidhu MS, Hartigan PM, et al. Effect of Baseline Exercise Capacity on Outcomes in Patients with Stable Coronary Heart Disease (A Post Hoc Analysis of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation Trial). *Am J Cardiol*. 2015;116(10):1509-1515. doi:10.1016/j.amjcard.2015.08.012
23. Nogueira-Garcia B, Vilela M, Oliveira C, Caldeira D, Martins AM, Nobre Menezes M. A Narrative Review of Revascularization in Chronic Coronary Syndrome/Disease: Concepts and Misconceptions. *J Pers Med*. 2024;14(5):506. doi:10.3390/jpm14050506
24. Chaitman BR, Alexander KP, Cyr DD, et al. Myocardial Infarction in the ISCHEMIA Trial: Impact of Different Definitions on Incidence, Prognosis, and Treatment Comparisons. *Circulation*. 2021;143(8):790-804. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047987
25. Bolognese L, Reccia MR, Sabini A. Long-term follow-up after invasive or conservative management of stable coronary disease: the ISCHEMIA-EXTEND study.

- Eur Heart Journal, Suppl.* 2023;25(Supplement_B):B34-B36. doi:10.1093/eurheartjsupp/suad064
26. Van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PAL, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(10006):1853-1860. doi:10.1016/S0140-6736(15)00057-4
 27. Dambalkar A, Singh A. Objective randomized blinded investigation with optimal medical therapy of angioplasty in stable angina. *J Pract Cardiovasc Sci.* 2017;3(3):160. doi:10.4103/jpcs.jpcs_57_17
 28. Al-Lamee RK, Shun-Shin MJ, Howard JP, et al. Dobutamine Stress Echocardiography Ischemia as a Predictor of the Placebo-Controlled Efficacy of Percutaneous Coronary Intervention in Stable Coronary Artery Disease: The Stress Echocardiography-Stratified Analysis of ORBITA. *Circulation.* 2019;140(24):1971-1980. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042918
 29. Rajkumar CA, Foley MJ, Ahmed-Jushuf F, et al. A Placebo-Controlled Trial of Percutaneous Coronary Intervention for Stable Angina. *N Engl J Med.* 2023;389(25):2319-2330. doi:10.1056/nejmoa2310610
 30. Matta M, Harb SC, Cremer P, Hachamovitch R, Ayoub C. Stress testing and noninvasive coronary imaging: What's the best test for my patient? *Cleve Clin J Med.* 2021;88(9):502-515. doi:10.3949/ccjm.88a.20068
 31. Serruys PW, Kotoku N, Nørgaard B, et al. Computed tomographic angiography in coronary artery disease. *EuroIntervention.* 2023;18(16):E1307-E1327. doi:10.4244/EIJ-D-22-00776
 32. Ferencik M, Mayrhofer T, Bittner DO, et al. Use of high-risk coronary atherosclerotic plaque detection for risk stratification of patients with stable chest pain: A secondary analysis of the promise randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2018;3(2):144-152. doi:10.1001/jamacardio.2017.4973
 33. Channon KM, Newby DE, Nicol ED, Deanfield J. Cardiovascular computed tomography imaging for coronary artery disease risk: plaque, flow and fat. *Heart.* 2022;108(19):1510-1515. doi:10.1136/heartjnl-2021-320265

34. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *Lancet*. 2018;392(10151):929-939. doi:10.1016/S0140-6736(18)31114-0
35. Driessen RS, Danad I, Stuijzand WJ, et al. Comparison of Coronary Computed Tomography Angiography, Fractional Flow Reserve, and Perfusion Imaging for Ischemia Diagnosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(2):161-173. doi:10.1016/j.jacc.2018.10.056
36. Faulder TI, Prematunga K, Moloi SB, Faulder LE, Jones R, Moxon J V. Agreement of Fractional Flow Reserve Estimated by Computed Tomography With Invasively Measured Fractional Flow Reserve: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(10):e034552. doi:10.1161/JAHA.124.034552
37. Mintz GS, Painter JA, Pichard AD, et al. Atherosclerosis in angiographically “normal” coronary artery reference segments: An intravascular ultrasound study with clinical correlations. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(7):1479-1485. doi:10.1016/0735-1097(95)00088-L
38. de la Torre Hernandez JM, Hernández Hernandez F, Alfonso F, et al. Prospective Application of Pre-Defined Intravascular Ultrasound Criteria for Assessment of Intermediate Left Main Coronary Artery Lesions: Results From the Multicenter LITRO Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):351-358. doi:10.1016/j.jacc.2011.02.064
39. Lindstaedt M, Spiecker M, Perings C, et al. How good are experienced interventional cardiologists at predicting the functional significance of intermediate or equivocal left main coronary artery stenoses? *Int J Cardiol*. 2007;120(2):254-261. doi:10.1016/j.ijcard.2006.11.220
40. Brueren BRG, Ten Berg JM, Suttorp MJ, et al. How good are experienced cardiologists at predicting the hemodynamic severity of coronary stenoses when taking fractional flow reserve as the gold standard. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2002;18(2):73-76. doi:10.1023/A:1014638917413

41. Gargiulo G, Giacoppo D, Jolly SS, et al. Effects on Mortality and Major Bleeding of Radial Versus Femoral Artery Access for Coronary Angiography or Percutaneous Coronary Intervention: Meta-Analysis of Individual Patient Data From 7 Multicenter Randomized Clinical Trials. *Circulation*. 2022;146(18):1329-1343. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061527
42. Алекаян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Кавтеладзе З.А., Скрыпник Д.В., Тарасов Р.С. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2024 год. Эндоваскулярная хирургия. 2025; 12 (Специальный выпуск): S5–S326. DOI: 10.24183/2409-4080-2025-12S-S5-S326
43. Cho H, Lee JG, Kang SJ, et al. Angiography-based machine learning for predicting fractional flow reserve in intermediate coronary artery lesions. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(4):e011685. doi:10.1161/JAHA.118.011685
44. Unlu O, Fahed AC. Machine Learning in Invasive and Noninvasive Coronary Angiography. *Curr Atheroscler Rep*. 2023;25(12):1025-1033. doi:10.1007/s11883-023-01178-z
45. Tu S, Westra J, Yang J, et al. Diagnostic Accuracy of Fast Computational Approaches to Derive Fractional Flow Reserve From Diagnostic Coronary Angiography: The International Multicenter FAVOR Pilot Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(19):2024-2035. doi:10.1016/j.jcin.2016.07.013
46. Xu B, Tu S, Song L, et al. Angiographic quantitative flow ratio-guided coronary intervention (FAVOR III China): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2021;398(10317):2149-2159. doi:10.1016/S0140-6736(21)02248-0
47. d'Entremont MA, Tiong D, Sadeghirad B, et al. Assessment of Coronary Stenoses for Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *Am J Cardiol*. 2024;223:29-39 doi:10.1016/j.amjcard.2024.05.019
48. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable

- angina: A meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*. 2018;39(35):3322-3330. doi:10.1093/eurheartj/ehy267
49. Smulders MW, Jaarsma C, Nelemans PJ, et al. Comparison of the prognostic value of negative non-invasive cardiac investigations in patients with suspected or known coronary artery disease-a meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(9):980-987. doi:10.1093/ehjci/jex014
 50. Ihekwaba U, Johnson N, Choi JS, et al. Long-term prognostic value of contemporary stress echocardiography in patients with suspected or known coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2024;19(10):1349-1356. doi:10.1136/heartjnl-2024-324534
 51. Maffeis C, Dondi F, Ribichini FL, Giubbini R, Gimelli A. Clinical Application of Myocardial Perfusion SPECT in Patients with Suspected or Known Coronary Artery Disease. What Role in the Multimodality Imaging Era? *Rev Cardiovasc Med*. 2023;24(2):48. doi:10.31083/j.rcm2402048
 52. Tasseti L, Sfriso E, Torlone F, et al. The Role of Multimodality Imaging (CT & MR) as a Guide to the Management of Chronic Coronary Syndromes. *J Clin Med*. 2024;13(12):3450. doi:10.3390/jcm13123450
 53. Green R, Cantoni V, Petretta M, et al. Negative predictive value of stress myocardial perfusion imaging and coronary computed tomography angiography: A meta-analysis. *J Nucl Cardiol*. 2018;25(5):1588-1597. doi:10.1007/s12350-017-0815-1
 54. Patel KK, Peri-Okonny PA, Giorgetti A, Shaw LJ, Gimelli A. Value of Ischemia and Coronary Anatomy in Prognosis and Guiding Revascularization among Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2024;17(9). doi:10.1161/CIRCIMAGING.123.016587
 55. El-Tallawi KC, Aljizeeri A, Nabi F, Al-Mallah MH. Myocardial Perfusion Imaging Using Positron Emission Tomography. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2020;16(2):114-121. doi:10.14797/mdcj-16-2-114
 56. Green R, Cantoni V, Acampa W, et al. Prognostic value of coronary flow reserve in patients with suspected or known coronary artery disease referred to PET

myocardial perfusion imaging: A meta-analysis. *J Nucl Cardiol.* 2021;28(3):904-918. doi:10.1007/s12350-019-02000-7

57. Chen Y, Guo H, Dong P, et al. Feasibility of 3.0 T balanced fast field echo non-contrast-enhanced whole-heart coronary magnetic resonance angiography. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2023;13(1):51-60. doi:10.21037/cdt-22-487.

58. Ricci F, Khanji MY, Bisaccia G, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Stress Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients with Known or Suspected Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2023;8(7):662-673. doi:10.1001/jamacardio.2023.1290

59. Pijls NHJ, Fearon WF, Tonino PAL, et al. 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. doi:10.1016/j.jacc.2010.04.012

60. Fearon WF, Zimmermann FM, De Bruyne B, et al. Fractional Flow Reserve-Guided PCI as Compared with Coronary Bypass Surgery. *N Engl J Med.* 2022;386(2):128-137. doi:10.1056/nejmoa2112299

61. Fearon WF, Zimmermann FM, Ding VY, et al. Outcomes after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting (FAME 3): 5-year follow-up of a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet.* 2025;405(10488):1481-1490. doi:10.1016/S0140-6736(25)00505-7

62. Marin F, Scarsini R, Terentes-Printzios D, et al. The Role of Coronary Physiology in Contemporary Percutaneous Coronary Interventions. *Curr Cardiol Rev.* 2022;18(1):e080921196264. doi:10.2174/1573403x17666210908114154

63. Götzberg M, Berntorp K, Rylance R, et al. 5-Year Outcomes of PCI Guided by Measurement of Instantaneous Wave-Free Ratio Versus Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(10):965-974. doi:10.1016/j.jacc.2021.12.030

64. Berntorp K, Rylance R, Yndigegn T, et al. Clinical Outcome of Revascularization Deferral With Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow

Reserve: A 5-Year Follow-Up Substudy From the iFR-SWEDEHEART Trial. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(3):28423. doi:10.1161/JAHA.122.028423

65. Davies JE, Sen S, Dehbi H-M, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med.* 2017;376(19):1824-1834. doi:10.1056/nejmoa1700445

66. Banning AP, Serruys P, De Maria GL, et al. Five-year outcomes after state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three-vessel disease: Final results of the SYNTAX II study. *Eur Heart J.* 2022;43(13):1307-1316. doi:10.1093/eurheartj/ehab703

67. Warisawa T, Cook CM, Rajkumar C, et al. Safety of Revascularization Deferral of Left Main Stenosis Based on Instantaneous Wave-Free Ratio Evaluation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(14):1655-1664. doi:10.1016/j.jcin.2020.02.035

68. Escaned J, Travieso A, Dehbi HM, et al. Coronary Revascularization Guided with Fractional Flow Reserve or Instantaneous Wave-Free Ratio: A 5-Year Follow-Up of the DEFINE FLAIR Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2025;10(1):25-31. doi:10.1001/jamacardio.2024.3314

69. Bittl JA, He Y, Jacobs AK, Yancy CW, Normand SLT. Bayesian Methods affirm the use of percutaneous coronary intervention to improve survival in patients with unprotected left main coronary artery disease. *Circulation.* 2013;127(22):2177-2185. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000646

70. Eftekhari A, Holck EN, Westra J, et al. Instantaneous wave free ratio vs. fractional flow reserve and 5-year mortality: iFR SWEDEHEART and DEFINE FLAIR. *Eur Heart J.* 2023;44(41):4376-4384. doi:10.1093/eurheartj/ehad582

71. Голухова Е. З., Петросян К. В., Абросимов А. В., Булаева Н. И., Гончарова Е. С., Бердибеков Б. Ш. Влияние оценки фракционного и моментального резерва кровотока на клинические исходы чрескожного коронарного вмешательства: систематический обзор, метаанализ и анализ методом метарегрессии. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(1S):5325. doi:10.15829/1560-4071-2023-5325. E

72. Berry C, McClure JD, Oldroyd KG. Coronary revascularization guided by instantaneous wave-free ratio compared with fractional flow reserve: pooled 5-year mortality in the DEFINE-FLAIR and iFR-SWEDEHEART trials. *Eur Heart J*. 2023;44(41):4388-4390. doi:10.1093/eurheartj/ehad552
73. Kageyama S, Revaiah PC, Tsung-Ying T, et al. Diffuseness of coronary artery disease impacts on immediate hemodynamic and predicted clinical outcomes. *Sci Rep*. 2025;15(1):2228. doi:10.1038/s41598-025-85872-9
74. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG. Relation between Myocardial Blood Flow and the Severity of Coronary-Artery Stenosis. *N Engl J Med*. 1994;330(25):1782-1788. doi:10.1056/nejm199406233302503
75. Pijls NHJ, De Bruyne B, Bech GJW, et al. Coronary pressure measurement to assess the hemodynamic significance of serial stenoses within one coronary artery: Validation in humans. *Circulation*. 2000;102(19 SUPPL.):2371-2377. doi:10.1161/01.CIR.102.19.2371
76. Kim HL, Koo BK, Nam CW, 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):1013-1018. doi:10.1016/j.jcin.2012.06.017
77. Modi BN, Sankaran S, Kim HJ, et al. Predicting the Physiological Effect of Revascularization in Serially Diseased Coronary Arteries: Clinical Validation of a Novel CT Coronary Angiography–Based Technique. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(2):e007577. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007577
78. Nijjer SS, Dewaard GA, Sen S, et al. Coronary pressure and flow relationships in humans: Phasic analysis of normal and pathological vessels and the implications for stenosis assessment: A report from the Iberian-Dutch-English (IDEAL) collaborators. *Eur Heart J*. 2016;37(26):2069-2080. doi:10.1093/eurheartj/ehv626
79. Nijjer SS, Sen S, Petraco R, 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):1386-1396. doi:10.1016/j.jcin.2014.06.015

80. Kikuta Y, Cook CM, Sharp ASP, 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):757-767. doi:10.1016/j.jcin.2018.03.005
81. Kawase Y, Kawasaki M, Kikuchi J, et al. Residual pressure gradient across the implanted stent: An important factor of post-PCI physiological results. *J Cardiol.* 2018;71(5):458-463. doi:10.1016/j.jjcc.2017.10.022
82. Matsuo A, Kasahara T, Ariyoshi M, et al. Utility of angiography–physiology coregistration maps during percutaneous coronary intervention in clinical practice. *Cardiovasc Interv Ther.* 2021;36(2):208-218. doi:10.1007/s12928-020-00668-0.
83. Hidalgo F, Gonzalez-Manzanares R, Suárez de Lezo J, et al. The Usefulness of Coregistration with iFR in Tandem or Long Diffuse Coronary Lesions: The iLARDI Randomized Clinical Trial. *J Clin Med.* 2024;13(15):4342. doi:10.3390/jcm13154342
84. Fezzi S, Del Sole PA, Burzotta F, et al. Angiography-derived physiological patterns of coronary artery disease: implications with post-stenting physiology and long-term clinical outcomes. *Clin Res Cardiol.* 2024;113(12):1745-1756. doi:10.1007/s00392-024-02500-8.
85. Петросян К.В., Абросимов А.В., Гончарова Е.С. Клинические примеры использования картирования моментального резерва кровотока и технологии виртуального стентирования для определения тактики чрескожного коронарного вмешательства при многоуровневом и диффузном поражении коронарных артерий. Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2025; 26 (3): 217-227. DOI: 10.24022/1810-0694-2025-26-3-217-227
86. Kern Morton J., Seto AH. Instantaneous Wave-Free Ratio Pressure Pullback With Virtual Percutaneous Coronary Intervention Planning: Seeing the Future of Coronary Interventions? *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(8):768-770. doi:10.1016/j.jcin.2018.03.013

87. Omori H, Kawase Y, Mizukami T, et al. Comparisons of Nonhyperemic Pressure Ratios: Predicting Functional Results of Coronary Revascularization Using Longitudinal Vessel Interrogation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(22):2688-2698. doi:10.1016/j.jcin.2020.06.060
88. Бубнов ДС, Атанесян РВ, Карданахишвили ЗБ, Шамрина НС, Матчин ЮГ. Сравнение результатов ангиокорегистрации моментального резерва кровотока с « виртуальным стентированием » и фактического стентирования при диффузном и многоуровневом поражении коронарных артерий. *Кардиологический вестник.* 2023;18(4):92-101
89. S. Banerjee ESB. Full Metal Jacket: Is it En Vogue? *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(14):1413-1414. doi:10.1016/J.JCIN.2017.06.006
90. Basavarajaiah S, Naganuma T, Latib A, et al. Extended follow-up following “full-metal jacket” percutaneous coronary interventions with drug-eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;84(7):1042-1050. doi:10.1002/ccd.25455
91. Петросян К. В., Абросимов А. В., Гончарова Е. С., Булаева Н. И., Бердибеков Б. Ш., Голухова Е. З. Виртуальное стентирование и корегистрация показателя мгновенного резерва кровотока для прогнозирования физиологического эффекта чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с многоуровневым поражением коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(4S):5548. doi:10.15829/1560-4071-2023- 5548.
92. McGinn AL, White CW, Wilson RF. Interstudy variability of coronary flow reserve. Influence of heart rate, arterial pressure, and ventricular preload. *Circulation.* 1990;81(4):1319-1330. doi:10.1161/01.CIR.81.4.1319
93. Selvanayagam JB, Cheng ASH, Jerosch-Herold M, et al. Effect of distal embolization on myocardial perfusion reserve after percutaneous coronary intervention: A quantitative magnetic resonance perfusion study. *Circulation.* 2007;116(13):1458-1464. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671909
94. Nijjer S.S., Petraco R., Van De Hoef T.P. et al. Change in coronary blood flow after percutaneous coronary intervention in relation to baseline lesion physiology:

Results of the JUSTIFY-PCI study. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2015; 8(6): e001715
doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001715

95. Lee JM, Lee SH, Shin D et al. Prognostic Implications of Post-Intervention Resting Pd/Pa and Fractional Flow Reserve in Patients With Stent Implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(16):1920-1933. doi:10.1016/j.jcin.2020.05.042

96. Kawase Y, Omori H, Kawasaki M, et al. Postocclusion Hyperemia for Fractional Flow Reserve after Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10(12):e005674. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005674

97. Jeremias A, Davies JE, Maehara A, et al. Blinded Physiological Assessment of Residual Ischemia After Successful Angiographic Percutaneous Coronary Intervention: The DEFINE PCI Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(20):1991-2001. doi:10.1016/j.jcin.2019.05.054

98. Patel MR, Jeremias A, Maehara A, et al. 1-Year Outcomes of Blinded Physiological Assessment of Residual Ischemia After Successful PCI: DEFINE PCI Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022;15(1):52-61. doi:10.1016/j.jcin.2021.09.042

99. Collison D, Didagelos M, Aetesam-Ur-Rahman M, et al. Post-stenting fractional flow reserve vs coronary angiography for optimization of percutaneous coronary intervention (TARGET-FFR). *Eur Heart J.* 2021;42(45):4656-4668. doi:10.1093/eurheartj/ehab449

100. Griffioen AM, van den Oord SCH, Teerenstra S, Damman P, van Royen N, van Geuns RJM. Clinical Relevance of Impaired Physiological Assessment After Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-analysis. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv.* 2022;1(6):100448. doi:10.1016/j.jscai.2022.100448

101. Hwang D, Koo BK, Zhang J, et al. Prognostic Implications of Fractional Flow Reserve after Coronary Stenting: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5(9):E2232842. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.32842

102. Fezzi S, Ding D, Mahfoud F, et al. Illusion of revascularization: does anyone achieve optimal revascularization during percutaneous coronary intervention? *Nat Rev Cardiol.* 2024;21(9):652-662. doi:10.1038/s41569-024-01014-0

103. Fezzi S, Del Sole PA, Burzotta F, et al. Angiography-derived physiological patterns of coronary artery disease: implications with post-stenting physiology and long-term clinical outcomes. *Clin Res Cardiol.* 2024;113(12):1745-1756. doi:10.1007/s00392-024-02500-8.