

**ВНУТРИСОСУДИСТЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
В ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ КАРДИОЛОГИИ**

В.А. ИВАНОВ, М.Ю. МОВСЕСЯНЦ, И.В. ТРУНИН

Оглавление

Список сокращений

Глава 1. Морфо-функциональные особенности при поражении коронарного русла

1.1. Морфология субэпикардальных коронарных артерий

1.2. Коронарный атеросклероз

1.3. Коронарное кровообращение в норме и патологии

Глава 2. Ограничения коронарной ангиографии

2.1. Коронарная ангиография при сравнении с данными аутопсии

2.2. Интерпретация коронарных ангиограмм

2.3. Коронарная ангиография и ВСУЗИ

2.4. Коронарная ангиография и интракоронарные физиологические

исследования

Глава 3. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование

3.1. История развития внутрисосудистого ультразвукового исследования

3.2. Основные принципы получения изображения и оборудование для ВСУЗИ

3.3. Выполнение исследования

3.4. Качественный анализ изображений ВСУЗИ

3.5. Количественный анализ изображений ВСУЗИ

3.6. Ограничения и артефакты ВСУЗИ

3.7. Безопасность ВСУЗИ

3.8. Трехмерная реконструкция

3.9. Виртуальная гистология

3.10. Клиническое применение ВСУЗИ

3.11. Результаты рандомизированных исследований

3.12. ВСУЗИ и интракоронарные физиологические исследования

Глава 4. Измерение интракоронарного давления

4.1. Миокардиальный фракционный резерв кровотока

4.2. Фракционный резерв кровотока и нагрузочные пробы

4.3. Выполнение исследования

4.4. Фармакологическая индукция гиперемии

4.4. Возможные ошибки при выполнении исследования

4.5. Клиническое применение

4.6. Современное развитие индексов значимости стеноза

Глава 5. Интракоронарная доплерография

5.1. Принципы доплерометрии

5.2. Доплеровское оборудование

5.3. Доплеровский сигнал при измерении скорости коронарного кровотока

5.4. Выполнение исследования

5.5. Параметры коронарного кровотока, определяемые доплеровским проводником

5.6. Безопасность и осложнения методики

5.7. Клиническое применение

5.8. Комбинированные параметры давления-кровотока

Глава 6. Результаты собственных исследований

Список сокращений

АХ - ацетилхолин

БПФ – быстрое преобразование Фурье

ВСМ – внутрисосудистая манометрия

ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование

ВСУЗИ с ВГ - внутрисосудистое ультразвуковое исследование с виртуальной гистологией

ДВ – диагональная ветвь передней межжелудочковой артерии

ДССС – диастоно-систолическое соотношение скоростей

ККА – количественная коронарная ангиография

КРК – коронарный резерв кровотока

ЛКА – левая коронарная артерия

МДП – минимальный диаметр просвета

МПП – минимальная площадь просвета

НЭМ – наружная эластическая мембрана

ОА – огибающая артерия

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ПКА – правая коронарная артерия

ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия

ППС – площадь поперечного сечения

ППСОП - площадь поперечного сечения остаточного просвета

ППСП - площадь поперечного сечения просвета

РД – референсный диаметр

РЧ – радиочастотный

СПС – средняя пиковая скорость

ССП – степень сужения просвета

ФРК – фракционный резерв кровотока

ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика

Глава 1

Морфо-функциональные особенности при поражении коронарного русла

Морфология субэпикардальных коронарных артерий

Коронарные артерии являются сосудами мышечного типа и состоят из трех слоев: интимы, меди и адвентиции. Внутренняя эластическая мембрана разделяет интиму и медию, хотя существуют области (бифуркации, боковые ветви, изгибы артерий), где эти слои плохо разграничены. Медию от адвентиции отделяет наружная эластическая мембрана. Площадь просвета поперечного сечения проксимальных сегментов коронарных артерий связана с массой сердца, возрастом и полом пациента. Таким образом, большая площадь просвета присутствует в сердце с большей массой левого желудочка [1]. Благодаря этому увеличивается кровоток в миокарде. При отсутствии заболеваний сердца у молодых людей имеется тенденция к меньшей площади просвета, чем у лиц старшего возраста. Процесс увеличения площади просвета называют ремоделированием и это нормальная артериальная реакция, которая призвана обеспечить сохранность кровотока [2]. M. Mulvanу с соавт. [3] приписывают изменения калибра сосуда перераспределению компонентов стенки артерии, а не клеточной пролиферации.

В посмертных исследованиях новорожденных и молодых взрослых были отмечены различия в строении стенок коронарных артерий по сравнению с другими мышечными артериями. Эти различия определялись главным образом в интима. В коронарных артериях интима изменяется по толщине от очень тонкого слоя до толщины, подобной толщине меди. В сегментах с более тонкой интимой она включает эндотелий, базальную мембрану и субэндотелиальный слой, который состоит из эластина, коллагена, протеогликанов и гладкомышечных клеток. Там, где интима более толстая, она представляет два слоя, отделенные эластической мембраной - наружным

эластическим слоем мышцы. Этот слой составлен из продольно выстроенных эластичных волокон и гладкомышечных клеток, которые начинаются в меди и внутренней эластической мембране. Самый внутренний слой - субэндотелиальный, состоит из эластических волокон, протеогликанов, гладкомышечных клеток и небольшого количества макрофагов.

Утолщение интимы может быть эксцентричным или диффузным, или может затрагивать всю окружность сосуда [4]. Диффузное утолщение не является признаком какого-либо определенного сегмента. Эксцентричное утолщение, однако, находится в определенных участках, таких как области бифуркации или боковых ветвей, которые являются областями с определенной предрасположенностью к атеросклеротическим поражениям. Самые уязвимые места – бифуркация ствола левой коронарной артерии, устья передней межжелудочковой и огибающей артерий. Утолщение интимы, как полагают, является феноменом адаптации сосуда к механической нагрузке, вторичной к изменениям кровотока и/или напряжению стенки и старению. Не было обнаружено никаких различий в составе интимы в зависимости от расы или пола, но наблюдались различия в распространении утолщения интимы.

Исследователи установили наличие активированных Т-лимфоцитов, дендритных клеток, некоторых тучных клеток и небольшого количества В-лимфоцитов в областях утолщения интимы у детей и молодых взрослых [5]. В одной из статей [6] было опубликовано упоминание о наличии сети дендритных клеток в интимае у детей, которая более плотна в областях бифуркаций и рассеяна на остальной части артериальной стенки. Роль дендритной сети в атерогенезе необходимо определить более точно, так как она более плотна в областях, наиболее предрасположенных к атеросклерозу.

Как было замечено, толщина интимы изменяется. Изменения толщины интимы обычно описываются в сравнении с толщиной меди. Отношения 0.1 к 1 или более, определяются как нормальные [4]. F. Sims с соавт. [6] описали постепенное увеличение толщины интимы с возрастом до значения, в 4.1 раза

превышающего толщину меди у людей в возрасте 50 - 60 лет. Увеличение интимы более заметно у мужчин, чем у женщин в любом возрасте.

Толщина меди составляет приблизительно 100 мкм и в основном состоит из компактных пучков гладкомышечных клеток, расположенных по окружности с винтообразным пучком. Эластические и коллагеновые волокна вкраплены среди мышечных клеток.

Адвентиция состоит из эластических и коллагеновых волокон и фибробластов. Могут определяться *vasa vasorum* и нервные волокна. *Vasa vasorum* кровоснабжают адвентицию и внешние две трети меди. Внутренняя треть меди и интима кровоснабжается диффузией из просвета сосуда.

Коронарный атеросклероз

Атеросклеротические поражения коронарного русла чаще наблюдаются в определенных участках. Левая коронарная артерия больше подвержена атеросклеротическому поражению в области разделения на переднюю межжелудочковую и огибающую артерии. В правой коронарной артерии преобладание атеросклеротических поражений определяется в проксимальных и средних сегментах [7] (рис. 1).



Рис. 1.
Макропрепарат. Общий вид атеросклеротически измененных правой и левой коронарных артерий.

Н. Stary [8] считает, что зрелые атероматозные бляшки расположены в областях эксцентричного утолщения в нормальных коронарных артериях. Атеросклеротическое поражение определяется в соответствии с их морфологией. Всемирная организация здравоохранения (1958) [9] определяет четыре характерных типа поражений: *жировая полоска, фиброзная бляшка, атерома и осложненная бляшка*. Большая часть литературы описывает три поражения [10, 11]: *жировая полоска, фибролипидная бляшка и осложненная бляшка*. Фибролипидную бляшку считают осложненной, когда присутствует кровоизлияние, кальциноз, разрушение, эрозия или тромбоз.

R. Virmani с соавт. [12] предложили морфологическую классификацию с семью категориями атеросклеротических поражений, основанную на накоплении липидов и их связи с формированием фиброзной капсулы. Семь предложенных типов сгруппированы сначала в неатеросклеротические поражения интимы: утолщение интимы и интимальная ксантома или «жировая полоска» и, затем, в прогрессирующее атеросклеротическое поражение: патологическое утолщение интимы, атерома с фиброзной капсулой, истончение фиброзной капсулы атеромы, кальцинированный участок и фиброкальцинированная бляшка. Атеромы с фиброзной капсулой и патологическим утолщением интимы, атеромы с тонкой фиброзной капсулой, кальцинированной бляшкой и кальцинированными участками могут разорваться и инициировать тромбоз.

Н. Stary с соавт. [13] описали различные стадии в развитии поражения коронарных артерий, которые были приняты как рекомендации при использовании методик отображения коронарного русла. Эта классификация была применена для интерпретации внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) коронарных артерий.

Классификация коронарного атеросклероза

Тип I: Начальное поражение. Малые группы заполненных жиром макрофагов.

Тип II: Жировая полоска. Первичное поражение, которое может быть распознано невооруженным глазом (липиды остаются внутриклеточными).

Тип III: Предатероматозное поражение (наличие внеклеточных липидов).

Тип IV: Фибролипидная и атероматозная бляшки (мягкие бляшки, включая наличие капсулы и липидного ядра).

Тип V: Твердая бляшка (состоящая, главным образом из коллагена и гладкомышечных клеток):

- a) Интимальная коллагенизация.
- b) Преимущественно кальцинированная (или Тип VII).
- c) Преимущественно сформированная соединительной тканью (или Тип VIII).

Тип VI: Осложненное поражение:

- a) Тип поражений IV или V с поверхностным разрушением (разрушение бляшки).
- b) Тип поражений IV или V с поверхностным повреждением (гематомой)/кровотечением (эрозия бляшки/кровоизлияние внутри бляшки).
- c) Тип IV или V поражений с наличием поверхностного тромбоза.
- abc) Тип IV или V поражений с наличием всех трех осложнений.

Тип I - начальное поражение, характеризуется наличием малых скоплений заполненных жиром макрофагов в самом внутреннем слое интимы, главным образом в областях интимального утолщения.

Тип II соответствует жировой полоске. Жировая полоска - первое поражение, которое может быть идентифицировано невооруженным глазом и окрашено жирорастворимыми красителями, такими как Судан III или Судан IV. Это желтоватое, плоское, или немного выпуклое поражение интимы в форме полос, которое обычно расположено в извитых участках артерии. В интимае также могут быть замечены пенистые клетки, расположенные в значительной степени под эндотелием. Большинство из них - заполненные жиром макрофаги и моноциты с фагоцитарной функцией. Моноциты

проходят через эндотелий и захватывают окисленные липопротеиды низкой плотности, таким образом, становясь пенистыми макрофагами [14]. Гладкомышечные клетки, содержащие липиды, также могут быть обнаружены в глубоких слоях, близко к внутренней эластической мембране, но не многочисленные в липидной полоске. Гладкомышечные клетки активизируются фагоцитарными рецепторами [15] и связанными с рецепторами липопротеиновыми белками низкой плотности [16]. Определяется лишь небольшое количество внеклеточных липидов, а волокна коллагена и эластина фрагментированы. Н. MacGill с соавт. [17] описали три типа липидных полосок, которые отличаются содержанием липидов и временем образования. «Ювенильные» полоски найдены у детей и молодых взрослых и характеризованы наличием липидов, которые являются в основном внутриклеточными, с очень небольшим формированием соединительной ткани; это поражение считают обратимым и не прогрессирующим в атерому. Жировые полоски у молодых людей, в которых могут быть замечены внеклеточные липиды и формирование соединительной ткани, как предполагают, являются потенциальными предшественниками атероматозной бляшки. Наконец, липидная полоска, найденная у лиц пожилого возраста, имеет рассеянную липидную инфильтрацию, небольшое количество внеклеточных липидов и небольшое количество клеток, что редко прогрессирует в более тяжелые поражения.

Тип III предатероматозных поражений предположительно является промежуточной стадией между II и IV типами. Это поражение характеризуется наличием внеклеточных липидов, формирующих многочисленные малые ядра. Н. MacGill с соавт. [18] описывают связь между удлинением полосок и факторами риска и, таким образом, считают поражения III типа как переход к установившемуся поражению.

Утолщение интимы может визуализироваться при ВСУЗИ только тогда, когда оно превышает предел разрешающей способности ультразвука, а осевое разрешение ультразвука в настоящее время находится в диапазоне 100

мкм [19]. Эта толщина интимы, как правило, достигается у мужчин в возрасте приблизительно 30 лет [20]. К этому времени исчезает однослойный вид стенки сосуда и определяется трехслойный вид с толщиной интимы, по крайней мере, 100 мкм. Принимая во внимание, что I тип поражения соответствует артериям, в которых определяется один слой, трехслойное строение типично для II типа и его появление - часть нормального процесса старения [21, 22]. С увеличением толщины стенки сосуда развивается промежуточная стадия - III тип. Утолщение более чем 300 мкм – характеристика, которая заставляет насторожиться [21]. Дальнейшее дифференцирование III типа невозможно [21].

Фибролипидные бляшки, атероматозные бляшки, мягкие бляшки или поражения **типа IV** содержат неорганизованную интиму с четким липидным ядром, расположенным в самой глубокой области интимы, которая окружена соединительной тканью и отделена от просвета капсулой. Фибролипидные бляшки - характерные поражения при атеросклерозе с морфологией, которая изменяется в зависимости от пропорций составляющих ее компонентов [23, 24]. Это зернисто-белые поражения интимы, которые выступают в просвет и могут быть желтыми или белесоватыми в разрезе, в зависимости от содержания липидов. Бляшки могут быть концентрическими или эксцентрическими в зависимости от того, затронута ли вся окружность, или только часть. Эксцентрические бляшки - самые частые, с небольшим утолщением интимы напротив поражения (рис. 2, 3, 4). Концентрические бляшки имеют тенденцию к содержанию большего количества фиброзных компонентов и не содержат большого числа клеток (рис. 5).

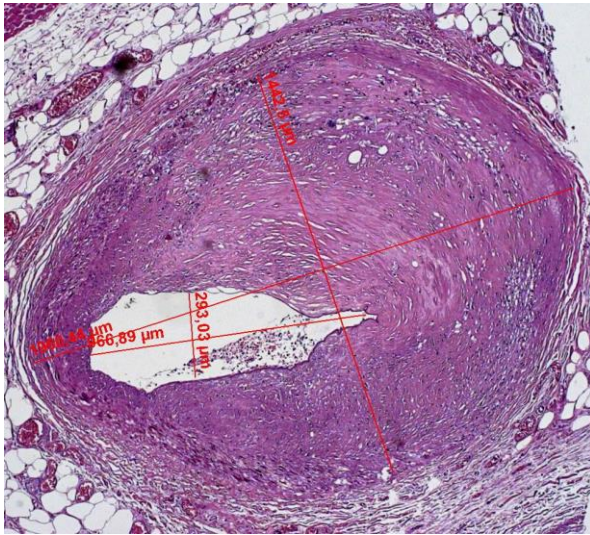


Рис. 2.
Микропрепарат. Эксцентрическая атеросклеротическая бляшка.
Окраска гематоксилином и эозином.

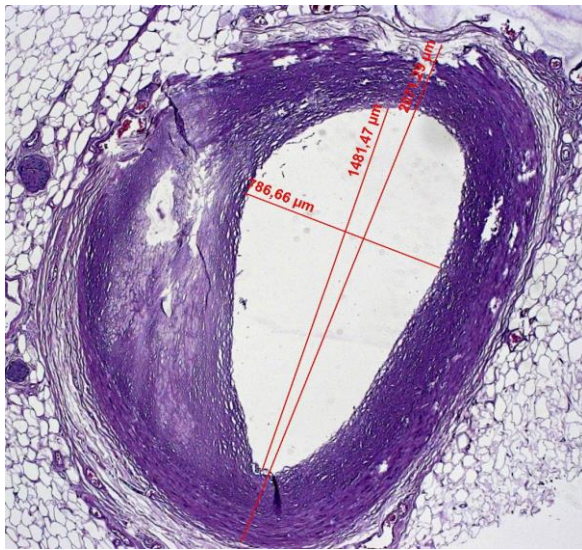


Рис. 3.
Микропрепарат. Эксцентрическая атеросклеротическая бляшка.
Окраска гематоксилином и эозином.



Рис. 4.
Макропрепарат. Эксцентрическая бляшка в просвете ПМЖА (бляшка рассечена).

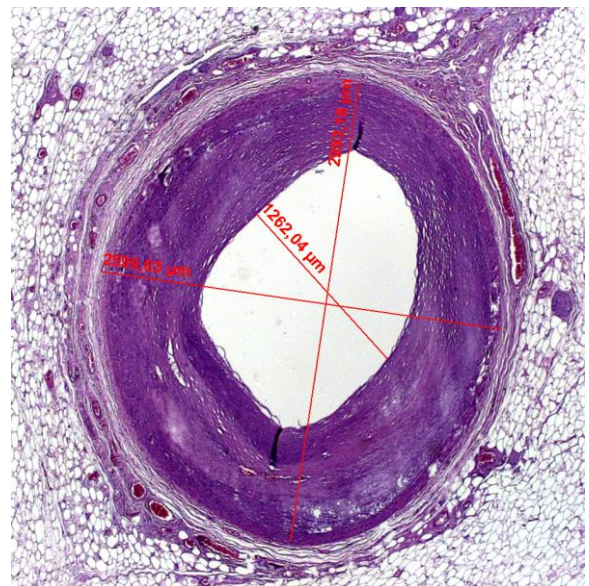


Рис. 5.
Микропрепарат. Концентрическая атеросклеротическая бляшка.
Окраска гематоксилином и эозином.

Липидное ядро состоит из некротических остатков, кристаллов свободного холестерина, сложных эфиров холестерина, липопротеинов и фосфолипидов. Оно в основном аваскулярно и имеет небольшое количество клеток. Деструкция коллагена металлопротеиназами [25] и липопротеинами, высвобождаемыми в ходе некроза пенистых клеток или апоптоза, являются инициаторами роста липидного ядра, размер которого увеличивается в результате подобных механизмов в пенистых клетках, окружающих ядро [26]. Температура липидного ядра зависит от ригидности, то есть, чем выше температура (в случае воспаления), тем более мягкое ядро [27].

Фиброзные капсулы варьируют по толщине от очень тонких до толстых и четко выраженных с обратной зависимостью между толщиной капсулы и липидным ядром [28]. У тонких капсул меньшее количество коллагена, обилие макрофагов [29], Т-лимфоцитов и тучных клеток [30]. В небольшом количестве могут присутствовать гладкомышечные клетки. Снижение числа гладкомышечных клеток может быть следствием апоптоза [31]. Подобная структура находится в области, известной как "плечо" бляшки, где бляшка соединяется с интактной частью артерии.

У толстых капсул есть внеклеточный матрикс, но незначительное количество клеток. Небольшое количество клеток, которые они содержат, составляют, главным образом гладкомышечные клетки. Изменения в толщине капсулы могут быть определены макрофагами, которые могут секретировать металлопротеиназы, вызывающие лизирование соединительной ткани. Более толстые капсулы могут содержать большое количество коллагена, вырабатываемого гладкомышечными клетками. Р. Libby с соавт. [32] утверждают, что капсула не статическая структура и в ней происходят постоянные изменения состава. Этими изменениями управляют медиаторы воспаления, что подчеркивает важность воспаления в стабильности бляшки и ее терапевтическом значении [33]. У большинства пациентов можно обнаружить больше, чем один вид бляшки, хотя были описаны небольшие группы пациентов с единственным типом поражения.

Все бляшки были мягкими или фиброзными [23]. Бляшки с большим липидным ядром и тонкой капсулой, толщина которой менее 150 мкм, с большим числом макрофагов, Т-лимфоцитов и небольшим количеством гладкомышечных клеток, считаются уязвимыми. Это означает, что они склонны к разрушению [29], вероятность которого не однозначно связана с размером бляшки или степенью стеноза [34].

Тип V, или твердая бляшка, является фиброзно-клеточной и состоит, главным образом, из коллагена и гладкомышечных клеток. В ней определяется малое количество липидов и нет очевидного липидного ядра. Тип V разделен на три подтипа: а, b и с.

Тип Va представлен коллагенизацией вокруг липидного ядра с большим числом миоцитов, богатым гранулярным эндоплазматическим ретикулумом, пролиферацией и развитием капилляров.

При типе Vb бляшка содержит большее количество соединительной ткани, более выражен кальциноз, тогда как при типе Vc поражение в значительной степени состоит из соединительной ткани с небольшими липидными включениями или полным их отсутствием. В одной из публикаций Н. Stary [35] заменил типы Vb и Vc типами VII и VIII. Тип VII поражений преимущественно кальцинированный, тип VIII – фиброз в значительной степени. Оба типа являются результатом регрессии или изменений в липидном составе.

Фибролипидные и фиброзно-клеточные бляшки при морфологическом анализе кажутся слоистыми. В некоторых поражениях наблюдаются множественные липидные слои с липидными ядрами, разделенными соединительной тканью. В других - соединительная ткань чередуется с гладкомышечными клетками и протеогликанами. Эта стратификация интерпретировалась как результат репарации тромбоза или эрозий [12]. Тип поражений III-V найден у 15%-20% людей молодого возраста [13, 36]. В возрастной группе мужчин между 45 и 65 и женщин на 10 лет старше поражения типа III-V также обнаруживаются с увеличивающейся частотой [13, 36].

Подобное распространение было обнаружено при помощи ВСУЗИ у больных с ангиографически «нормальными» или «почти нормальными» коронарными артериями [21, 37].

Малые сосуды, состоящие исключительно из эндотелия или меди с незначительным количеством гладкомышечных клеток, отмечаются в атероматозных бляшках; эти сосуды хрупки и легко кровоточат. Происхождение этих сосудов еще должно быть определено. Было предложено несколько гипотез: сосуды *vasa vasorum*, сформированные *de novo* или из организованных тромбов, которые обусловлены атероматозной бляшкой. Цель этого ангиогенеза полностью не понятна, хотя это, как предполагается, реакция сосуда на ишемию. Предполагалось также, что эти сосуды могут влиять на развитие и осложнения атероматозной бляшки: тромбоз может вызвать диapedез и пролиферацию гладкомышечных клеток, разрушение может привести к кровотечению в пределах бляшки и вызвать внезапное увеличение размера поражения. E. O'Brien с соавт. [38] предположили, что эти кровеносные сосуды могут быть связаны с развитием и прогрессированием атероматозной бляшки и артериального рестеноза. J. Williams [39] писал о их роли в разрушении бляшки и тромбозе. В экспериментах наблюдалось, что сокращение количества липидов уменьшает образование новых сосудов (неоваскуляризацию), таким образом, ограничивая прогрессирование бляшки и стабилизируя ее [40].

Отложения кальция могут наблюдаться и в липидном ядре и в капсуле в виде небольших гранул или обширных отложений. Кальциноз обнаруживается в тяжелых поражениях и в поражениях с небольшим сужением просвета. Количество кальция непосредственно связано со степенью поражения. Количество кальция увеличивается с возрастом [41], при наличии хронической почечной недостаточности и гиперкальцемии [42]. Классификация R. Virmani предлагает описание поражения, названного узелками кальция, которые характеризуются наличием больших субкапсулярных отложений кальция, вторгающихся в просвет сосуда и, зачастую, приводящих к разрушению капсулы и тромбозу просвета (рис. 6).

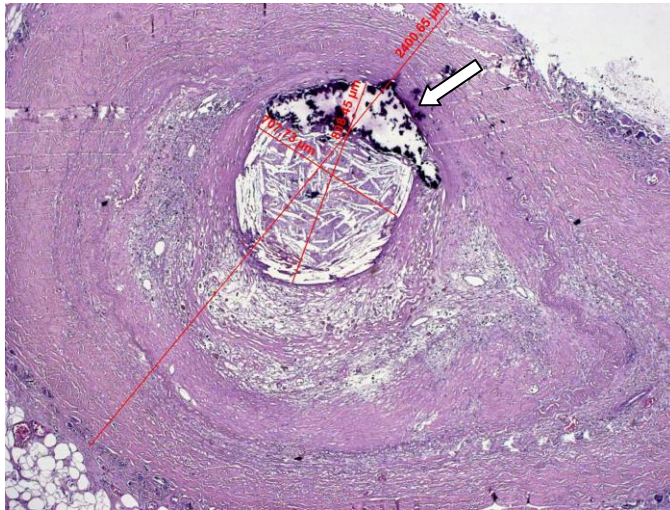


Рис. 6.
Микропрепарат. Крупное включение кальция указано стрелкой.
Окраска гематоксилином и эозином.

В области бляшки внутренняя эластическая мембрана может дублироваться, фрагментироваться и даже полностью исчезнуть. В областях с фибролипидными бляшками медиа тонкая и неорганизованная или даже атрофичная. Адвентиция является толстой и фиброзной, имеет увеличенную сеть *vasa vasorum* и инфильтрат из тучных клеток.

S. Glagov с соавт. [43] описали расширение коронарных артерий в зависимости от объема поражения. Следовательно, сегмент артерии в отсутствии утолщения интимы или участок с присутствием атероматозных бляшек не представляют значимого стеноза, пока поражение не занимает больше 40% внутренней эластической мембраны. Кроме того, было описано не только положительное артериальное ремоделирование при наличии атеросклеротического поражения, но также и отрицательное ремоделирование, вызывающее ускоренное сужение артерии [44, 45]. Оба типа ремоделирования могут наблюдаться в одной и той же артерии и не ясно, почему имеет место тот или иной тип. M. Davies с соавт. [46] полагают, что артерии с выраженным стенозом или быстрорастущими бляшками не могут подвергаться ремоделированию.

Осложненное поражение, или **тип VI**, разделено на четыре подтипа: a, b, c и abc в зависимости от того, присутствуют ли поверхностное разрушение, гематома/кровотечение, тромбоз или все три осложнения. Субстратом осложненной бляшки могут быть поражения типа IV или V, осложнение

может появиться у больных с любой степенью стеноза [34]. Атероматозные бляшки с большими липидными ядрами и тонкими капсулами склонны к большому риску разрушения [26]. Разрушение может повредить капсулу и достигнуть липидного ядра, что приводит к кровотечению внутри бляшки. В области повреждения может образовываться тромбоз и, в этих случаях, тромб содержит компоненты бляшки. Когда субстратом является поражение V типа, бляшка обычно разрывается в полость просвета (рис. 7, 8), где в капсуле отмечается накопление макрофагов и воспалительных клеток, даже если зона поражения небольшая.



Рис. 7.
Макропрепарат. Изъязвленная бляшка в стволе ЛКА.

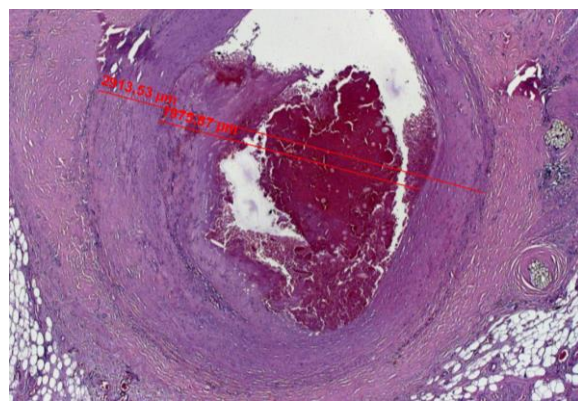


Рис. 8.
Микропрепарат. Тромб в просвете коронарной артерии. Окраска гематоксилином и эозином.

Эрозия атероматозной бляшки затрагивает только поверхность бляшки, не приводя к ее разрушению. Субстратом эрозии может быть повреждение тонкой капсулы с макрофагами и воспалительными клетками и сформированным липидным ядром или фиброзно-клеточной бляшкой без липидного ядра [47].

У больных с острым коронарным синдромом могут присутствовать все три формы осложненных поражений. При использовании коронарной ангиографии разрушенные и изъязвленные бляшки определяются как аневризмы [48-50]. При использовании ВСУЗИ можно четко дифференцировать осложненные поражения [21, 51]. В большинстве аневризм коронарной артерии определяются изъязвленные бляшки, тогда как истинные аневризмы определяются редко [52]. В изъязвленных бляшках определяются фиброзные капсулы с разрывами,

которые заполняются контрастным веществом при выполнении коронарной ангиографии [52, 53]. Объем язвы, оставленной после вымывания липидного ядра, может составить до 1 см³. Это указывает на то, что огромное количество материала бляшки "ушло" с кровотоком в качестве эмболов, так как местное формирование тромба оказалось не в состоянии предотвратить эффект вымывания. Микроэмболизация при таких обстоятельствах может вызвать боль в груди, устойчивую к нитроглицерину. Это может быть выявлено, как повышение тропонина Т или первое указание на наличие микроинфаркта [54, 55]. Зона инфаркта может впоследствии увеличиться в размере, так как атеросклеротическая ткань, с кристаллами холестерина и другими содержащимися веществами, влечет за собой дальнейшее формирование тромба, особенно в результате индукции тканевым фактором. Данные гистологии указывают, что эти события могут быть повторяющимися и, таким образом, могут привести к многократным микроинфарктам, которые могут вызвать ишемическую кардиомиопатию и внезапную смерть [56]. В 10% поражений разрушение бляшки найдено в отсутствие формирования фиброзной капсулы [51]. Такие разрушения бляшки встречаются у 9% нормальных здоровых людей и у 22% пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом [57]. Разрушение бляшки может также объяснить, почему у пациентов развиваются изменения ЭКГ и нарушения движения стенки левого желудочка (зоны гипокинезии) несмотря на отсутствие стеноза, ограничивающего кровотока [58]. Были также рассмотрены коронарный спазм или неустойчивые окклюзии, как возможные механизмы, ответственные за изменения циклического кровотока [59, 60]. Возможно, что в ситуации нестабильной стенокардии за развитие миокардиальной ишемии ответственна комбинация событий [60].

У пациентов с предшествующей нестабильной стенокардией и у больных со стабильной стенокардией и внезапной смертью процент разрушенных бляшек одинаков [56]. Единственное различие между пациентами со стабильной и нестабильной стенокардией - количество микроинфарктов (47%

и 29%, соответственно) и частота одного или более эпизодов тромбоза (87% и 71%, соответственно) [56].

Чтобы изучить механизмы, лежащие в основе разрушения бляшки, были оценены размер сосуда, площадь бляшки, площадь язвы и площадь просвета, а также выполнено сравнение с теми же измерениями, сделанными у больных с неразрушенными, но нестабильными бляшками (поражения IV и V типа) [51]. Отношение участка липидного ядра к общей площади бляшки достигает 38% при поражениях типа VIa, но менее 20% в стабильных бляшках (тип Va) [51]. Кроме того, фиброзная капсула была намного тоньше в бляшках, которые разрушились, чем в стабильных бляшках, тогда как сужение просвета не показало различия [51]. Это означает, что бляшки с липидными ядрами более 30% относительно общей площади должны рассматриваться как бляшки с высоким риском разрушения [51, 61]. Поэтому необходимо разработать медикаментозные или оперативные вмешательства по снижению риска разрушения.

Когда нестабильные бляшки были проанализированы на предмет ремоделирования, бляшки с наибольшим уровнем разрушения были связаны с положительным ремоделированием, при этом отрицательное ремоделирование встречалось достаточно редко [62]. Это означает, что поражения, при которых определяется ремоделирование сосуда, более склонны к разрушению из-за большего механического напряжения сосудистой стенки [62].

Более чем у 60% пациентов был обнаружен кальциноз в зоне разрыва бляшки [63]. Кроме того, различные исследования показали, что количество кальциноза одинаково в стабильных и нестабильных бляшках [63]. Следовательно, кальциноз не является показателем стабильности и нестабильности бляшек.

Самое важное, что разрушение бляшки встречается и при нестабильной стенокардии и при стабильной стенокардии, приблизительно в 80% и 26% случаев, соответственно [51]. Данные исследования показывают, что

разрушение бляшки может определяться даже у пациентов со стабильной стенокардией, и не у всех пациентов с нестабильной стенокардией были зарегистрированы осложненные бляшки [21].

Используя ВСУЗИ, было найдено место разрыва в бляшке: на краю фиброзной капсулы в 55%, в центре - в 26% и на поверхности в 9% случаев (рис. 9). Эти данные показали хорошую корреляцию с гистологическими и анатомическими данными. Результаты всех этих исследований были схожими за исключением признаков образования трещин. Отсутствие соответствия относительно трещин может быть связано с ограниченным разрешением ВСУЗИ [64].

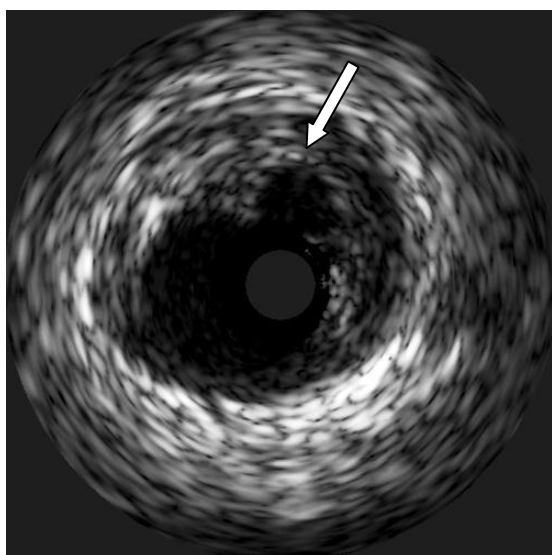


Рис. 9.
ВСУЗИ. Место разрыва
атеросклеротической бляшки
указано стрелкой.

Интрамуральные гематомы, или поражения типа VIb, обычно обнаруживаются у больных, которые внезапно умирают во время физических нагрузок [65, 66]. Это может объяснить, почему внезапная смерть иногда происходит в ситуациях с повышенным артериальным давлением [67]. При помощи ВСУЗИ эта форма внутреннего кровотечения, которая может занять большую часть бляшки или даже вызвать ее разрушение, как при расслоении аорты, характеризуется следующим: множественные безэховые зоны в бляшке; неравномерность эхопозитивных зон, не обнаруженных в липидных ядрах; отсутствие соединения с просветом; пульсирующая стенка сосуда; наличие

свободно перемещающихся структур в зоне поражения [21]. С дальнейшим увеличением разрешения ВСУЗИ или использования эластографии и анализа кровотока доплеровским методом эти особенности могут быть лучше охарактеризованы в будущем.

Если тромбоз встречается на участке поражения, обозначенном как поражение типа VIc [19], тромб может быть интрамуральным или обтурирующим и обычно состоит из тромбоцитов, которые формируют типичные белые тромбы, которые намного лучше визуализируются на ангиоскопии [68]. Эти поражения могут ясно визуализироваться в острых ситуациях у многих пациентов с нестабильной стенокардией или острым инфарктом миокарда. Типичные особенности – это следующие симптомы: расслоение; неровная поверхность просвета; пестрые отражающие структуры; следы после прохождения ультразвукового катетера [21, 51, 69, 70]. Эти особенности являются очень специфичными, но менее чувствительными. В этой ситуации ангиоскопия – лучшая методика, но только для отображения поверхности стенки сосуда [71, 72].

Типичные ВСУЗИ симптомы найдены у 77% пациентов с нестабильной стенокардией и у 100% пациентов с острым инфарктом миокарда [69, 70]. Кальциноз является частым в обеих клинических ситуациях [70]. Разрыв под основанием бляшки можно визуализировать при помощи ВСУЗИ несмотря на наличие тромботических масс, которые могут маскировать разрушение бляшки. Кроме того, следует учитывать другие механизмы нестабильной стенокардии, такие как резкое сужение коронарного просвета, скопление тромбоцитов и изменения в циклическом кровотоке [59]. Спонтанная диссекция коронарной артерии достаточно редко визуализируется при ВСУЗИ [73, 74].

Дополнительные исследования продемонстрировали, что фиброзная капсула разрушенных атеросклеротических бляшек "приклеивается" к стенке сосуда во время процесса заживления. Этот процесс вызывает утолщение стенки и рост бляшки (главный механизм прогрессии коронарного атеросклероза, который впервые может визуализироваться при помощи ВСУЗИ) [57, 58, 64].

Изъязвления в бляшке и тромбоз определяются при ВСУЗИ как переходная стадия [75]. Гистологические данные демонстрируют, что процессы разрушения и репарации бляшки наблюдаются в течение жизни многократно, что приводит к расслоению стенки сосуда [13]. У многих пациентов липидные ядра, как показано наличием эхопозитивных областей, найдены в более глубоких частях стенки сосуда, не смежных с зоной разрушения бляшки.

Коронарное кровообращение в норме и патологии

Понимание принципов, лежащих в основе коронарной физиологии, является существенным для адекватного их использования и правильной интерпретации результатов, полученных с их помощью. Коронарное кровообращение принято описывать в терминах аналогий с простыми электрическими или гидравлическими цепями. Однако эти аналогии не способны объединить сложность феноменов, которые встречаются во время сердечного цикла. Поэтому для определения модели коронарного кровообращения используется комбинированный подход с определенными комментариями об аспектах коронарной физиологии [76].

Сердечная функция сильно зависит от поддержания и модуляции коронарного кровотока. Миокард, особенно субэндокардиальная часть, является тканью с самой высокой потребностью в кислороде (8-10 мл O_2 /мин/100 г против 0.15 мл O_2 /мин/100 г в скелетной мышце). Три главных определяющих фактора этой потребности – напряжение стенки, инотропное состояние и частота сердечных сокращений [77, 78].

Коронарный кровоток находится под влиянием внесосудистой компрессии. На протяжении сердечного цикла изменения интрамиокардиального и внутрисердечного давления изменяют коронарное сосудистое сопротивление [79]. Коронарный кровоток модулируется изменениями сопротивления сосудистого русла. Кровоток в левой коронарной артерии преобладает в фазу диастолы, в правой коронарной артерии из-за низкой внесосудистой компрессии со стороны правых отделов

сердца определяется также систолический кровоток [79, 80]. В результате этого фазовые характеристики градиента давления на стенозе также различны и соответствуют структуре кровотока через стеноз.

При базальных условиях (в покое) зависимость между кровяным давлением и кровотоком в коронарных артериях не линейна. В середине конца диастолы, при которой внесосудистая компрессия является минимальной и постоянной и отсутствуют изменения в коронарной проводимости, коронарный кровоток остается устойчивым в широком диапазоне давлений. Этот феномен получил название коронарного саморегулирования и является результатом реакции со стороны гладкомышечных клеток коронарных артериол на изменение давления [81-83]. Коронарное саморегулирование эффективно только в пределах диапазона указанных давлений: когда перфузионное давление падает ниже этого значения, коронарный кровоток уменьшается.

Во время максимальной коронарной гиперемии зависимость между коронарным давлением и кровотоком линейна. Полное расширение сосудов, вызванное максимальным физиологическим или фармакологическим стимулированием (увеличенный миокардиальный метаболизм), устанавливает фиксированную связь между коронарным перфузионным давлением и кровотоком. Отклонение от этой зависимости происходит при изменении сопротивления системы: чем ниже это отклонение, тем больше будет сопротивление системы [84, 85]. Зависимость давление-кровоток во время максимальной гиперемии составляет предел ожидаемых значений коронарного кровотока для различных перфузионных давлений [86].

Увеличение кровотока при саморегулировании до максимальной гиперемии представляет собой показатель функционального состояния коронарного русла. Это понятие показывает коронарный резерв кровотока, функциональный индикатор состояния коронарного кровообращения, который широко используется в диагностических методах [86-88]. Важно

помнить, что в нормальных условиях коронарный резерв является трансмурально гетерогенным: в субэндокардиальной части коронарный резерв меньше, так как есть большая начальная степень артериолярного сосудорасширения в результате большой субэндокардиальной метаболической потребности.

Наличие эпикардиального стеноза вызывает потерю энергии, связанную с кровотоком, которая выражена как падение эффективного перфузионного давления. Стенозы вызывают два типа сопротивления: один связан с трением (f), а другой - с турбулентностью и дисперсией кровотока после прохождения стеноза (s). Градиент давления в зоне стеноза ΔP имеет нелинейную связь с (f), (s) и кровотоком (Q) в соответствии с выражением $\Delta P = fQ + sQ^2$. Компоненты сопротивления (трение и турбулентность) зависят от характеристик крови (вязкость и плотность) и геометрии стеноза (сокращение площади просвета, длины и углов притока и оттока) [82, 86, 88]. Сложная взаимосвязь между этими факторами контрастирует с простотой показателей ангиографической значимости, обычно используемых в клинической практике (например, процент от диаметра просвета) и иллюстрирует ограничения ангиографии для оценки функциональной значимости стеноза [87, 89, 90].

Коронарное саморегулирование компенсирует падение кровяного давления, вызванное стенозом, в целях сохранения постоянного коронарного кровотока. Механизм саморегуляции, который в физиологических условиях приспособливает микроциркуляторное сопротивление к потребности миокарда в энергии, имеет компенсационную функцию в ответ на падение интракоронарного давления, вторичного к стенозу. Поскольку значимость стеноза возрастает, длительное артериолярное сосудорасширение все более и более ставит под угрозу саморегулирующую функцию для поддержания адекватного миокардиального кровотока. Другими словами, компенсаторная функция коронарного саморегулирования в стенозированном сосуде происходит за

счет ослабления коронарного резерва. Поставленный под угрозу коронарный резерв сначала становится очевидным в субэндокардиальном отделе, где начальное артериолярное сосудорасширение больше из-за более высокой энергетической потребности [76].

Гемодинамический эффект стеноза проявляется в меньшем отклонении зависимости давление-кровоток. С этим открытием связана диагностическая значимость коронарного резерва. Потенциальное увеличение коронарного кровотока от давления в покое до максимальной гиперемии (то есть, коронарный резерв) уменьшается при наличии стеноза. Этот эффект является измеримым в абсолютных величинах если доступны измерения, полученные в начале и при максимальной гиперемии. Кроме того, так как смежные сосудистые русла имеют сохраненный коронарный резерв, индукция максимальной гиперемии имеет тенденцию увеличивать гетерогенность миокардиальной перфузии - феномена, который является основанием для различных диагностических методик. В этом смысле сосудорасширяющие средства (аденозин, папаверин, дипиридамол), применяемые системно, усиливают гетерогенность региональной и трансмуральной миокардиальной перфузии (вызывающей феномен «обкрадывания», когда расширяются эпикардиальные сосуды). Добутамин истощает коронарный резерв в стенозированном сосуде в результате возрастающей миокардиальной метаболической потребности (увеличивает сократимость и потребление кислорода миокардом больше, чем физические нагрузки), особенно значимо стимулируя расширение микроциркуляторного русла (доза 30-40 мкг/кг/мин обеспечивает полное коронарное сосудорасширение, подобное расширению при использовании аденозина, применяемого системно) [91]. Наконец, физическая нагрузка - самый физиологичный стимул, комбинирующий метаболические стимулы с нейрогенной модуляцией коронарного кровообращения.

Микроциркуляторная дисфункция также проявляется как меньшее отклонение зависимости кровотока-давление. Этот факт важен для

правильной интерпретации диагностических методов, основанных на коронарном резерве и объясняет развитие методов для исследования эпикардального и микроциркуляторного сопротивления [92-95]. Многие клинические синдромы (сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, гиперхолестеринемия, васкулопатия сердечных трансплантатов), вызывающие изменения коронарной микроциркуляции, также участвуют в развитии эпикардального стеноза [95]. Аналогично, микроциркуляторное сопротивление может увеличиться в связи с альфа-адренергическим возбуждением (например, в связи с физической нагрузкой или нервно-психическим напряжением) [96], во время острой миокардиальной ишемии [97] или в результате микроэмболизации (скопления тромбоцитов, частиц в результате ротационной атеректомии) [98]. Другое важное наблюдение для диагностических методик, в частности фракционного резерва кровотока, состоит в том, что микроциркуляторная дисфункция уменьшает градиент давления в зоне эпикардального стеноза, который, как обсуждалось выше, зависит от коронарного кровотока. Этот феномен может привести к неправильной интерпретации диагностических тестов, которые основаны на формуле Бернулли или измерении градиента в зоне стеноза [93, 99]. Это объясняет важность тестов, позволяющих выполнить независимую оценку значимости эпикардального стеноза и состояния микроциркуляции.

Список литературы

1. Roberts C.S., Roberts W.C. Cross-sectional area of the proximal portions of the three major epicardial coronary arteries in 98 necropsy patients with different coronary events. Relationship to heart weight, age and sex. *Circulation* 1980; 62:953-959.
2. Jamal A., Bendeck M., Langille B.L. Structural changes and recovery of function after arterial injury. *Arterioscler Thromb* 1992; 12:307-317.
3. Mulvany M.J. Determinants of vascular structure. *J Cardiovasc Pharmacol*

1992; 19 (Suppl5): S1-S6.

4. Sary H.C. Macrophages, macrophage foam cells, and eccentric intimal thickening in coronary arteries of young children. *Atherosclerosis* 1987; 64:91-108.

5. Wick G., Romen M., Amberger A. et al. Atherosclerosis, autoimmunity, and vascular-associated lymphoid tissue. *FASEB J.* 1997; 11:1199-1207.

6. Sims F.H., Gavin J.B., Vanderwee M.A. The intima of human coronary arteries. *Am Heart J* 1989; 118-132.

7. Montenegro M.R., Eggen D.A. Topography of atherosclerosis in the coronary arteries. *Lab Invest* 1968; 18:586-593.

8. Sary H.C. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Atherosclerosis* 1989; 9 (supp 1): I-19-I-32.

9. World Health Organization. Classification of atherosclerotic lesions. Report of a study group. *WHO Techn Rep Ser* 1958; 143:1-20.

10. Crawford T. Atherosclerosis in the pathogenesis of ischaemic heart disease. In Crawford T. (ed). Pathology of ischaemic heart disease. London. *Butterworths & Co.* 1977:28-46.

11. Woolf N. The morphology of atherosclerotic lesions. In Wolf N. (ed). Pathology of atherosclerosis. London. *Butterworths & Co.* 1982:47-82.

12. Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P. et al. Lessons from sudden coronary death. A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1262-1275.

13. Sary H.C. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Europ Heart J* 1990; 11:3-19.

14. Brown M.S., Goldstein J.L. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Annu Rev Biochem* 1983; 52:223-261.

15. Vijayagopal P., Glancy L. Macrophages stimulate cholesteryl ester accumulation in cocultured smooth muscle cells incubated with lipoprotein-

proteoglycan complex. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16:1112-1121.

16. Martinez-Gonzalez J., Llorente-Cortes V., Badimon L. Cellular and molecular biology of atherosclerotic lesions. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54:218-231.

17. McGill H.C. The lesion. In: Schettler G. and Weizel A. (eds). *Atherosclerosis III. Proceedings of the Triad International Symposium*. Berlin. *Springer-Verlag*. 1974:27-38.

18. McGill H.C., McMahan C.A., Zieske A.W. et al. Association of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PDAY) research group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20:1998-2004.

19. Mintz G.S., Nissen S.E., Anderson W.D. et al. American College of Cardiology. Clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurements and reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS). *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1478-1492.

20. Velican D., Velican C. Comparative study on age-related changes and atherosclerotic involvement of the coronary arteries of male and female subjects up to 40 years of age. *Atherosclerosis* 1981; 38:39-50.

21. Erbel R., Ge J., Gorge G. et al. Intravascular ultrasound classification of atherosclerotic lesions according to American Heart Association recommendation. *Coronary Art Dis* 1999; 10:489-499.

22. Ge J., Erbel R., Gerber T. et al. Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary arteries. A prospective study in vivo. *Br Heart J* 1994; 71:572-578.

23. Hangartner J.R.W., Charleston A.J., Davies M.J. et al. Morphological characteristics of clinically significant coronary stenosis in stable angina. *Br Heart J* 1986; 56:501-508.

24. Kragel A.H., Reddy S.G., Wittes J.T. et al. Morphometric analysis of the composition of atherosclerotic plaques in the four major epicardial coronary arteries in acute myocardial infarction and in sudden coronary death. *Circulation* 1989; 80:1747-1756.

25. Davies M.J. Stability and in stability: two faces of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996; 94:2013-2020.
26. Falk E., Shah P.K., Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657-671.
27. Lunderberg B. Chemical composition and physical state of lipid deposits in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1985; 56:93-110.
28. Felton C.V., Crook D., Davies M.J. et al. Relation of plaque lipid composition and morphology to the stability of human aortic plaques. *Atheroscler Thromb &infiltration in acute Vasc Dis* 1997; 17:1337-1345.
29. Moreno Pr., Falk E., Palacios I.F. et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90: 775-778.
30. Kaartinen M., Penttila A., Kovanen P.T. Accumulation of activated mast cell in the shoulder region of human coronary atheroma, the predilection site of atheromatous rupture. *Circulation* 1994; 90:1669-1678.
31. Taylor A.J., Farb A.A., Angello D.A. et al. Proliferative activity in coronary atherectomy tissue: clinical, histopathologic, and immunohistochemical correlates. *Chest* 1995; 108:815-820.
32. Libby P. The molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-2850.
33. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104:365-372.
34. Mann J.M., Davies M.J. Vulnerable plaque. Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation* 1996; 94:928-931.
35. Sary H.C. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions. An update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20:1177-1178.
36. Sary H.C. Changes in components and structures of atherosclerotic lesions developing from childhood to middle age in coronary arteries. In Just H., Hort W., Zeiher M. (eds): Arteriosclerosis. New Insight into pathogenetic mechanisms and prevention. *Basic Res Cardiol* 1994; 1:17-31.

37. Ge J., Erbel R. Characteristic plaque morphology. In: Erbel R., Roelandt J.R.T.C., Ge J., Gorge G. (eds): *intravascular ultrasound* London: Martin Dunitz; 1998. 77-80.
38. O'Brien E.R., Garvin M.R., Dev R. et al. Angiogenesis in human coronary atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 1994; 145:883-894.
39. Williams J.K., Heista D.D. The vasa vasorum of the arteries. *J Mal Vasc* 1996; 21 (Suppl C): 266-269.
40. Moulton K.S., Sellar E., Konerding M.A. et al. Angiogenesis inhibitors endostatin or TNP-470 reduce intimal neovascularization and plaque growth in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 1999; 99:1726-1732.
41. Waller B.F., Roberts W.C. Cardiovascular disease in the very elderly. Analysis of 40 necropsy patients aged 90 years or over. *Am J Cardiol* 1983; 51:403-421.
42. Roberts W.C., Waller B.F. Effect of chronic hypercalcemia on the heart. *Am J Med* 1981; 71:371-384.
43. Glagov S., Weisenberg E., Zarins C.K. et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316:1371-1375.
44. Pasterkamp G., Wensing P.J.W., Post M.J. et al. Paradoxical arterial wall shrinkage contributes to luminal narrowing of human atherosclerotic femoral arteries. *Circulation* 1995; 91:1444-1449.
45. Pasterkamp G., Schoneveld A.H., Van Wolferen W. et al. The impact of atherosclerotic arterial remodeling on percentage of luminal stenosis varies widely within the arterial system. A postmortem study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:3057-3063.
46. Davies M.J. Coronary artery remodeling and the assessment of stenosis by pathologists. *Histopathology* 1998; 33:497-500.
47. Van der Wal A.C., Becker A.E., Van der Loos C.M. et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89:36-44.

48. Ambrose J.A., Tannenbaum M.A., Alexopoulos D. et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:56-62.

49. Bresnahan D.R., Davis D.R., Holmes D.R.Jr. et al. Angiographic occurrence and clinical correlates of intraluminal coronary artery thrombus: role of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6:285-9.

50. Capone G., Wolf N.M., Meyer B. et al. Frequency of intracoronary filling defects by angiography in angina pectoris at rest. *Am J Cardiol* 1985; 56:403-6.

51. Ge J., Chirillo F., Schwedtmann J. et al. Screening of ruptured plaques in patients with coronary artery disease by intravascular ultrasound. *Heart* 1999; 81:621-627.

52. Ge J., Liu F., Kearny P. et al. Intravascular ultrasound approach to the diagnosis of coronary aneurysms. *Am Heart J* 1995; 130:765-71.

53. Zamorano J., Erbel R., Gorge G. et al. Spontaneous plaque rupture visualized by intravascular ultrasound. *Eur Heart J* 1994; 15:131-133.

54. Erbel R., Heusch G. Spontaneous and iatrogenic microembolization: A new concept for the pathogenesis of coronary artery disease. *Herz* 1999; 24:493-5.

55. Heusch G., Schulz R., Baumgart D. et al. Coronary microembolization. *Prog Cardiovasc Dis* 2001; 44:217-230.

56. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985; 71:699-708.

57. Davies M.J., Bland M.J., Hangartner W.R. et al. Factors influencing the presence or absence of acute coronary thrombi in sudden ischemic death. *Eur Heart J* 1989; 10:203-8.

58. Baumgart D., Liu F., Haude M. et al. Acute plaque rupture and myocardial stunning in patient with normal coronary arteriography. *Lancet* 1995; 346:193-4.

59. Ambrose J.A., Hjemdahl-Monsen C.E. Arteriographic anatomy and mechanisms of myocardial ischemia in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1987;

9:1397-402.

60. Abdelmeguid A.E., Topol E.J. The myth of the myocardial infarctlet during percutaneous coronary revascularization procedures. *Circulation* 1996; 94:3369-75.

61. Davies M., Richardson P., Woolf N. et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993; 69:377-81.

62. von Birgelen C., Klinkhart W., Mintz G.S. et al. Size of emptied plaque cavity following spontaneous rupture is related to coronary dimensions, not to the degree of lumen narrowing. A study with intravascular ultrasound in vivo. *Heart* 2000; 84:483-8.

63. Schmermund A., Erbel R. Unstable coronary plaque and its relation to coronary calcium. *Circulation* 2001; 104:1682-1687.

64. Richardson P.D., Davies M., Born G.V.R. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989; 2: 941-4.

65. Burke A., Farb A., Malcom G.T. et al. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *JAMA* 1999; 281:921-926.

66. Burke A., Farb A., Malcom G.T. et al. Coronary risk factors and plaque morphology in patients with coronary disease dying suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336:1276-1282.

67. Heidland U.E., Strauer B.E. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104:1477-82.

68. Siegel R.J., Ariani M., Fishbein M.C. et al. Histopathologic validation of angioscopy and intravascular ultrasound. *Circulation* 1991; 84:109-17.

69. Kearney P., Erbel R., Rupprecht H.J. et al. Differences in the morphology of unstable and stable coronary lesions and their impact on the mechanisms of angioplasty. *Eur Heart J* 1996; 17:721-730.

70. Bocksch W.G., Scharl M., Beckmann S.H. et al. Intravascular ultrasound

imaging in patients with acute myocardial infarction: comparison with chronic stable angina pectoris. *Coron Artery Dis* 1994; 5:727-735.

71. Franzen D., Sechtem U., Hopp H.W. Comparison of angioscopic intravascular ultrasonic and angiographic detection of thrombus in coronary stenosis. *Am J Cardiol* 1998; 82:1273-1275.

72. De Feyter P.E., Ozaki Y., Baptista J. et al. Ischemia related lesion characteristics in patients with stable and unstable angina: a study with intracoronary angioscopy and ultrasound. *Circulation* 1995; 92:1408-1413.

73. Claudon D., Claudon D., Edwards J. Primary dissecting aneurysm of coronary artery: a cause of acute myocardial ischemia. *Circulation* 1972; 45:259-266.

74. Kearney P., Erbel R., Ge J. et al. Assessment of spontaneous coronary artery dissection by intravascular ultrasound in a patient with unstable angina. *Cathet and Cardiovasc Diagn* 1994; 32:58-61.

75. Jeremias A., Ge J., Erbel R. New insight into plaque healing after plaque rupture with subsequent thrombus formation detected by intravascular ultrasound. *Heart* 1997; 77:293.

76. Escaned J. Pressure wire: technical considerations. Basic principles of fractional flow reserve. In: Alfonso F., Botas J., editor. Intracoronary diagnostic techniques. McGraw-Hill/Interamericana, Madrid, 2003; 333-334.

77. Opie L.H. The Heart: physiology, from cell to circulation. Philadelphia: *Lippincott-Raven*, 1998; 267-94.

78. Marcus M.L. Metabolic regulation of coronary blood flow. In: Marcus M.L., editor. The coronary circulation in health and disease. New York: McGraw-Hill, 1983; 65-92.

79. Marcus M.L. Differences in the regulation of coronary perfusion to the right and left ventricles. In: Marcus M.L., editor. The coronary circulation in health and disease. New York: McGraw-Hill, 1983: 337-47.

80. Akasaka T., Yoshikawa J., Yoshida K. et al. Comparison of relation of systolic flow of the right coronary artery to pulmonary artery pressure in patients

with and without pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 76:240-4.

81. Gould K.L. Pressure-flow characteristics of coronary stenoses in unsedated dogs at rest and during coronary vasodilation. *Circ Res* 1978; 43:242-3.

82. Gould K. Coronary artery stenosis and reversing atherosclerosis. London: *Arnold Publishers*, 1999; 3-29.

83. Klocke F.J. Measurements of coronary blood flow and degree of stenosis; current clinical implications and continuing uncertainties. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1:131-41.

84. Hoffman J., Spaan J.A.E. Pressure-flow relations in coronary circulation. *Physiol Rev* 1990; 70:331-90.

85. Mancini G.B.J., McGillem M.J., DeBoe S.F. et al. The diastolic hyperemic flow vs pressure relation: a new index of coronary stenosis severity and flow reserve. *Circulation* 1989; 80:941-50.

86. Gould K.L., Lipscomb K., Hamilton G.W. Physiological basis for assessing critical coronary stenosis: instantaneous flow response and regional redistribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974; 33:87-94.

87. Klocke F. J. Measurements of coronary flow reserve: Defining pathophysiology versus making decisions about patient care. *Circulation* 1987; 76:1183.

88. Kirkeeide R.L., Gould K.L., Parsel L. Assessment of coronary stenosis by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. VII. Validation of coronary flow reserve as a single integrated functional measure of stenosis severity reflecting all its geometric dimensions. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:103-13.

89. White C.W., Wright C.B., Doty D.B. et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984; 310:819-24.

90. Klocke F.J.: Measurements of coronary blood flow and degree of stenosis; current clinical implications and continuing uncertainties. *J Am Coll Cardiol* 1983;

1:131-41.

91. Bartunek J., Wijns W., Heyndrickx G.R. et al. Effects of dobutamine on coronary stenosis physiology and morphology. Comparison with intracoronary adenosine. *Circulation* 1999; 100:243-49.

92. Serruys P.W., Di Mario C., Meneveau N. et al. Intracoronary pressure and flow velocity with sensor-tipped guidewires: a new methodologic approach for assessment of coronary hemodynamics before and after coronary interventions. *Am J Cardiol* 1993; 71:41D-53D.

93. Kern M.J. Coronary physiology revisited. Practical insights from the cardiac catheterization laboratory. *Circulation* 2000; 101: 1344-51.

94. Pijls N.H.J., van Gelder B., van der Voort P. et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995; 92:3183-93.

95. L'Abatte A., Sambuceti G., Hauns S. et al. Methods for evaluating coronary microvasculature in humans. *Eur Heart J* 1999; 200:1300-13.

96. Baumgart D., Haude M., Gorge G. et al. Augmented alpha-adrenergic constriction of atherosclerotic human coronary arteries. *Circulation* 1999; 99:2090-97.

97. Marzilli M., Sambuceti G., Fedele S. et al. Coronary microcirculatory vasoconstriction during ischemia in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:327-34.

98. Eeckhout E., Kern M.J. The coronary non-re-flow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2001; 22:729-39.

99. Meuwissen M., Chamuleau S.A.J., Siebes M. et al. Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. *Circulation* 2001; 103:184-7.

Глава 2

Ограничения коронарной ангиографии

До недавнего времени селективная коронарная ангиография была единственным методом, доступным для исследования коронарной анатомии у пациентов. Дискретное сужение просвета легко визуализируется при ангиографии - хорошо зарекомендовавшим себя методом для отображения силуэта коронарной артерии [1-4]. Однако в настоящее время определены ограничения ангиографии. Даже когда детальное ангиографическое исследование выполнено опытным персоналом, мы часто сталкиваемся с поражениями, которые невозможно точно оценить с помощью ангиографии, а именно: природа стеноза (основной патофизиологический субстрат), сопутствующие анатомические данные (тромб, кальциноз, эксцентричность) и, что еще более важно, функциональная значимость поражения. Поэтому восприятие коронарной ангиографии в качестве "золотого стандарта" для определения степени и значимости поражения коронарной артерии было подвергнуто критике [1-4]. Ранее ангиографические исследования считали единственным методом для получения всей информации, необходимой для диагностических целей [1]. Ангиография обеспечивает превосходную информацию о просвете сосуда, но не дает информацию о состоянии сосудистой стенки. Хотя это исследование является широко доступным методом, который предоставляет информацию об анатомии коронарного русла и дает возможность выполнить приблизительный подсчет значимости поражения в дискретном сужении просвета, часто он не в состоянии обеспечить важное анатомическое понимание, которое в настоящее время требуется для принятия решения во время выполнения чрескожных коронарных вмешательств. Это поставило под вопрос как его пользу во время обычной клинической практики, так и значение в качестве надежного метода исследования [1-4].

Коронарная ангиография при сравнении **с данными аутопсии**

До использования селективной коронарной ангиографии доступная информация относительно коронарной анатомии поступала из исследований посмертных анализов. Появление ангиографии позволило впервые визуализировать стеноз коронарной артерии у живых пациентов и эта информация была вскоре использована не только в диагностических целях, но также и для определения необходимости коронарного шунтирования [1-3]. Однако многие исследователи вскоре заинтересовались корреляцией ангиографических данных с классическими данными детальных исследований аутопсии и данными наблюдений при операциях коронарного шунтирования [1-3, 5-10].

Отчеты по ряду исследований аутопсии явно имеют проблему погрешности выбора, так как включают только самых старых и наиболее больных пациентов из широкого спектра пациентов с поражением коронарных артерий [5-10]. Поэтому следует проявлять осторожность, когда посмертные данные экстраполируются непосредственно для сравнения с данными, полученными у живых пациентов. Кроме того, некоторые технические особенности могут также объяснить ограничения характеристик поражения коронарных артерий в посмертных наблюдениях. Во многих предшествующих исследованиях атеросклероз был оценен качественно при макроскопическом осмотре. В других предварительных исследованиях количественные данные об атеросклерозе были получены из продольных срезов (без анализа поперечных срезов) или были ограничены выборочными коронарными сегментами. Исследование свежих препаратов при аутопсии помогает избежать появления артефактов, вызванных фиксацией и сморщиванием. Однако такие исследования не воспроизводят физиологических условий коронарного сосуда при жизни, которые сильно влияют на размер просвета и конфигурацию стенки. Сосуд должен быть фиксирован после физиологического растяжения для обеспечения

надлежащего сравнения. Тем не менее, нужно учитывать, что эта методика - комплексная и также может вызывать появление артефактов. Требуется тщательная герметизация артерии, так как предполагается, что чрезмерное внутрисосудистое давление может искусственно расширить и деформировать ослабленную атеросклеротическим процессом стенку [5].

Результаты сравнительных исследований данных ангиографии и посмертных гистологических препаратов показали важные несоответствия в определении протяженности и выраженности поражения коронарных артерий [5-10]. Большинство патолого-анатомических наблюдений показывает, что ангиография недооценивает протяженность и выраженность коронарных поражений [5-10]. Ангиографически неизмененный сегмент артерии обычно включается в атероматозный процесс и при большинстве поражений определяется положительное ремоделирование, объясняющее недооценку значимости поражения при интерпретации ангиографической картины [1-3]. Эта ситуация в корне отличается от таковой при сравнении между гистологически оцененной тяжестью атеросклеротического поражения *in vitro* (на артериях, надуваемых до физиологического давления) и данными, полученными при внутрисосудистом ультразвуковом исследовании (ВСУЗИ), где была обнаружена превосходная корреляция [5-10].

В классическом исследовании Z. Vlodayer с соавт. [6] была оценена корреляция результатов коронарной ангиографии с посмертными анализами (134 коронарных сегмента) и было предположено, что главные несоответствия между этими двумя методиками были в основном связаны с пятью причинами: 1) неправильная радиологическая техника; 2) неадекватные используемые проекции; 3) наличие щелевидного просвета, смежного с атеромой; 4) истинная степень сужения и 5) неверное истолкование истинного сужения при жизни, основанное на данных посмертного анализа. Проблема формы просвета и потребности в многократных проекциях к тому времени четко понималась. Кроме того,

также было предположено, что *«...надежда рентгенолога на нормальный калибр данного коронарного сегмента может быть недооценкой...»*. Фактически, большое количество ложноотрицательных результатов в этом исследовании были получены при исследовании сегментов, которые показали однородный, но относительно небольшой сосуд при ангиографии, в то время как диффузное поражение было очевидно при гистологическом исследовании.

Е. Arnett с соавт. [7] сравнили результаты значимости сужений в 61 коронарной артерии с помощью ангиографии (каждая из которых оценивалась тремя опытными специалистами (сокращение диаметра)) с данными гистологических препаратов (площадь поперечного сечения) при аутопсии. На основании полученных данных было сделано предположение, что сокращение диаметра просвета $> 50\%$ при ангиографии означает $> 75\%$ сокращение площади поперечного сечения просвета артерии. Сокращение диаметра просвета $> 75\%$ при ангиографии было связано с сокращением площади поперечного сечения просвета $> 95\%$ на гистологической экспертизе. Это исследование также подчеркнуло, что наличие диффузного атеросклероза, по-видимому, составляет большую часть ангиографической недооценки степени сужения просвета. В заключении был сделан вывод, что если не выполняется многопроекционная ангиография, сужение просвета сегментов с некруглым остаточным поперечным сечением будет значительно недооценено.

Монреальская группа [8] в своем исследовании определила несоответствия между ангиографическими и аутопсическими данными более чем у 30% пациентов, которым была выполнена коронарная реваскуляризация. Они предположили, что специфическая поперечная ориентация проксимальных сегментов левой коронарной артерии часто вызывала ангиографическое наложение ветвей, которые не могли быть должным образом разведены, несмотря на большое количество выполненных

проекций. Поэтому было рекомендовано использование дополнительных сагиттальных проекций.

Вариабельность результатов у разных исследователей при интерпретации коронарных ангиограмм является проблемой, которая была достаточно рано признана и оценена в клинко-патологической корреляции с использованием гистологических данных как стандарта точности [11, 12]. В исследовании J. Galbraith с соавт. [12] для оценки степени сужения использовался слепок желатина бария. В этом исследовании сокращение диаметра просвета $> 50\%$ также считали эквивалентным сокращению площади поперечного сечения $> 75\%$. В общей сложности для сравнения были доступны 624 секции (гистоморфологических препаратов) коронарных артерий. В большинстве образцов ($> 80\%$ случаев) интерпретация выраженных поражений при помощи ангиографии хорошо коррелировала с гистологическими находками. Однако, вариабельность результатов между тремя опытными специалистами была значительной, включая ложноотрицательную интерпретацию (в пределах от 20% до 45%) и даже ложноположительную интерпретацию (от 20% до 53%). Интересно, что та же самая ошибка была сделана двумя из трех специалистов более чем в половине неверно интерпретированных площадей просвета. Было сделано предположение, что более точная интерпретация может быть получена при достижении «консенсуса» среди нескольких специалистов, просматривающих коронарограмму.

С другой стороны, существовала очень ограниченная информация относительно корреляции данных ангиографии и гистологии при поражениях коронарных артерий у молодых пациентов. Клиническая симптоматика атеросклеротического поражения коронарных артерий обычно проявляется после 40 лет, но некоторые посмертные исследования продемонстрировали, что атеросклеротические изменения могут быть найдены в более ранний период жизни, даже у бессимптомных лиц без признаков ишемической болезни сердца [13-17]. Макроскопический осмотр коронарных артерий американских солдат продемонстрировал атеросклеротическое поражение

коронарных артерий более чем в 50% случаев [13-16]. В исследовании [17], включающем 262 реципиента трансплантированного сердца (средний возраст 33 года), у 52% пациентов при ВСУЗИ определялся, по крайней мере, один атеросклеротический участок, тогда как на коронарной ангиографии не было изменений у 92% этих пациентов и только в 8% случаев на ангиографии определялась неровность контуров. Не было отмечено изменений на коронарных ангиограммах ни у одного из пациентов моложе 30 лет, а при ВСУЗИ патологические изменения определялись в 28% случаев.

Наконец, основной интерес сосредоточился на том, чтобы определить корреляцию ангиографических и гистологических данных при диагностике поражения ствола левой коронарной артерии. В исследовании J. Isner с соавт. [18] была проанализирована точность ангиографии в определении поражения ствола левой коронарной артерии по сравнению с посмертными данными у 28 пациентов с клиникой стенокардии, у которых ангиография была выполнена в течение 40 дней после смерти. На основании полученных данных были определены главные ошибки во время проведения коронарной ангиографии (главным образом, недооценка значимости поражения), которые, опять-таки, были результатом необнаруженной атеросклеротической бляшки в стволе левой коронарной артерии из-за недостаточного количества ангиографических проекций.

В заключении важно отметить, что известный «феномен Глагова» (положительное ремоделирование) был первоначально описан этим патологом в гистологических срезах ствола левой коронарной артерии 136 сердец [19]. В своем исследовании, посвященном сохранению просвета коронарной артерии несмотря на наличие большого количества бляшки, S. Glagov заключил, что эти данные должны приниматься во внимание при оценке поражения коронарной артерии с использованием ангиографии.

Интерпретация коронарных ангиограмм

Проблема прижизненного контрастирования коронарных артерий являлась предметом изучения на протяжении нескольких десятилетий. В своем развитии коронарная ангиография прошла такие трудные этапы, как применение методики с остановкой сердца, обтурацией аорты и др.

Решающим событием на этом пути явились исследования F. Sones [20], который 30 октября 1958 года выполнил первую селективную коронарную ангиографию и описал методику, которая позволяла выполнить прямую визуализацию поражения коронарной артерии *in vivo*, предвещая изменение парадигмы при постановке диагноза и лечении ишемической болезни сердца. С тех пор кардиологи внедрили это исследование в повседневную клиническую практику. В течение прошлых десятилетий использование коронарной ангиографии придало огромный импульс для развития кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии [1]. Хотя ангиография все эти годы была преимущественным методом диагностики у пациентов с ишемической болезнью сердца, многие исследования оспорили ее точность и воспроизводимость.

Воспроизводимость

Вскоре после внедрения коронарной ангиографии в повседневную клиническую практику некоторые исследователи начали подвергать сомнению ее воспроизводимость. Начальные исследования предположили, что визуальная интерпретация коронарных ангиограмм достаточно удобна и быстра, но в дальнейшем была показана значительная вариабельность результатов как у разных, так и у одного исследователя [11, 12]. Самая высокая вариабельность определялась при сужениях просвета от 30% до 80% по диаметру [21]. Клинические проявления отмеченной вариабельности результатов коронарной ангиографии у разных исследователей были настораживающими, поэтому вскоре были предложены методы преодоления этой проблемы. Во-первых, было предложено «мнение группы», основанное

на независимых оценках, как способ уменьшения вариабельности результатов у разных исследователей. Также был предложен «консенсус», основанный на мнении нескольких специалистов, интерпретирующих коронарную ангиограмму в одно и то же время [11]. Во-вторых, использование штангенциркуля уменьшило вариабельность по сравнению с визуальными исследованиями, но было склонно к недооценке результатов при поражении $> 75\%$ и переоценке при поражениях $< 75\%$ [22]. Кроме того, измерения штангенциркулем не так воспроизводимы, как компьютеризованный количественный анализ [23].

Степень и значимость поражения

Традиционным визуальным методом оценки значимости стеноза был процент сужения просвета по диаметру. Используя этот метод, сравниваются диаметры в целевом поражении и "нормальном" (референсном) сегменте. Соответственно, у ангиографии есть две главных проблемы: 1) наличие диффузного поражения и 2) ремоделирование [1-3]. Гистологические и ВСУЗИ исследования продемонстрировали, что атеросклеротическое поражение коронарных артерий в основном является диффузным и, в большинстве случаев, неизменный сегмент не может быть идентифицирован (рис. 1, 2).

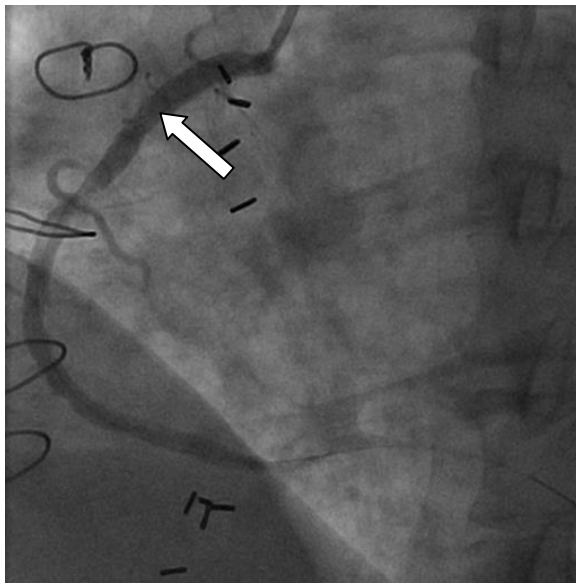


Рис. 1. Референсный сегмент по данным коронарной ангиографии указан стрелкой.

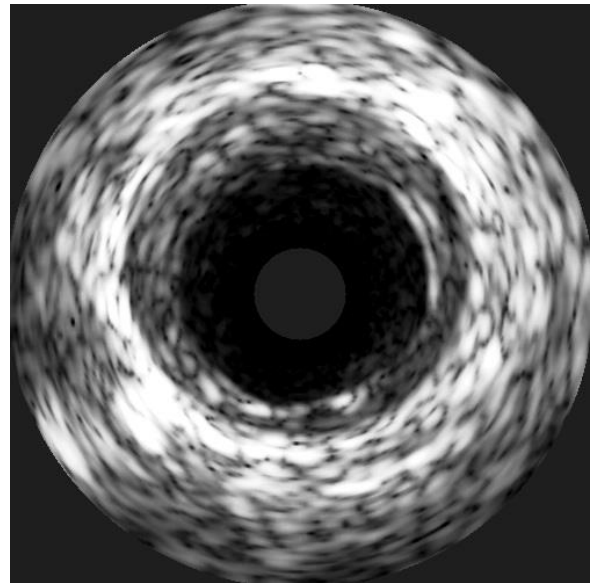


Рис. 2. Тот же сегмент по данным ВСУЗИ – определяется атеросклеротическая бляшка.

Это объясняет предсказуемую недооценку значимости стеноза, когда ангиографическая степень сужения просвета по диаметру используется для характеристики поражения. При некоторых обстоятельствах могут присутствовать ложноотрицательные ангиограммы. Диффузное, концентрическое и симметричное поражение, повреждающее данный коронарный сегмент, на ангиографии обычно визуализируется как полностью неизменная коронарная артерия [1-3]. Во-вторых, как описано выше, феномен ремоделирования затрагивает большинство коронарных поражений и вызывает расширение наружной эластической мембраны (с направленным наружу смещением большей части атеросклеротической массы), приводя к сохранению просвета [1-3, 19]. Этот феномен имеет тенденцию препятствовать вторжению бляшки в просвет сосуда и может считаться компенсаторным механизмом, скрывая наличие болезни на ранних стадиях атеросклероза и, в некоторой степени, сохраняя просвет, даже когда рост бляшки значителен. В конечном счете, этот механизм декомпенсируется (когда площадь бляшки превышает приблизительно 40% всей площади просвета сосуда). Дальнейшее увеличение объема бляшки обязательно связано с прогрессивным сужением просвета [19]. Даже когда ремоделированные поражения не ограничивают коронарный кровоток, они

могут быть клинически значимыми, так как эти поражения могут иметь в качестве основного субстрата нестабильные бляшки [2, 3]. Кроме того, небольшие бляшки могут быть связаны с «гиперкомпенсацией» в начальной стадии заболевания и последующие ангиографические исследования могут быть неправильно интерпретированы как регрессия атеросклероза. Наконец, в некоторых случаях феномен «отрицательного ремоделирования» может быть главной причиной сужения просвета [24]. В этих случаях наружная эластическая мембрана фактически сокращается (уменьшается) в размере, способствуя усилению сужения просвета [24].

Диффузная природа атеросклероза и феномен ремоделирования - два ключевых фактора, которые объясняют, почему процент стеноза, определенного по ВСУЗИ, часто больше, чем по данным ангиографии. Эти ограничения также объясняют, почему коронарную ангиографию нельзя считать надежным методом для оценки прогрессии или регрессии атеросклероза [25]. Однако, если дело обстоит именно так, то абсолютные значения (минимальный диаметр просвета) более точны и воспроизводимы, чем относительные измерения, такие как процент сужения просвета. Многократные контролируемые исследования по снижению уровня липидов показали основные несоответствия между изменениями диаметра просвета и значительным сокращением вероятности неблагоприятных событий. Потенциальное объяснение этого эффекта может состоять в том, что изменения в объеме бляшки или основных характеристиках, приводящие к стабилизации бляшки (отвечающей за различия в клинических проявлениях), систематически недооценивались при ангиографическом анализе. Благодаря своей способности непосредственно изображать стенку сосуда, «визуализируя атеросклероз», ВСУЗИ кажется более адекватным в этом направлении. Фактически, большинство ведущихся в настоящее время крупных исследований регрессии/прогрессии атеросклероза теперь используют ВСУЗИ [2, 3].

Нестандартные ситуации

Извитые сегменты с многократными и непредсказуемыми поворотами и изгибами часто определяют сложную анатомию (рис. 3, 4).

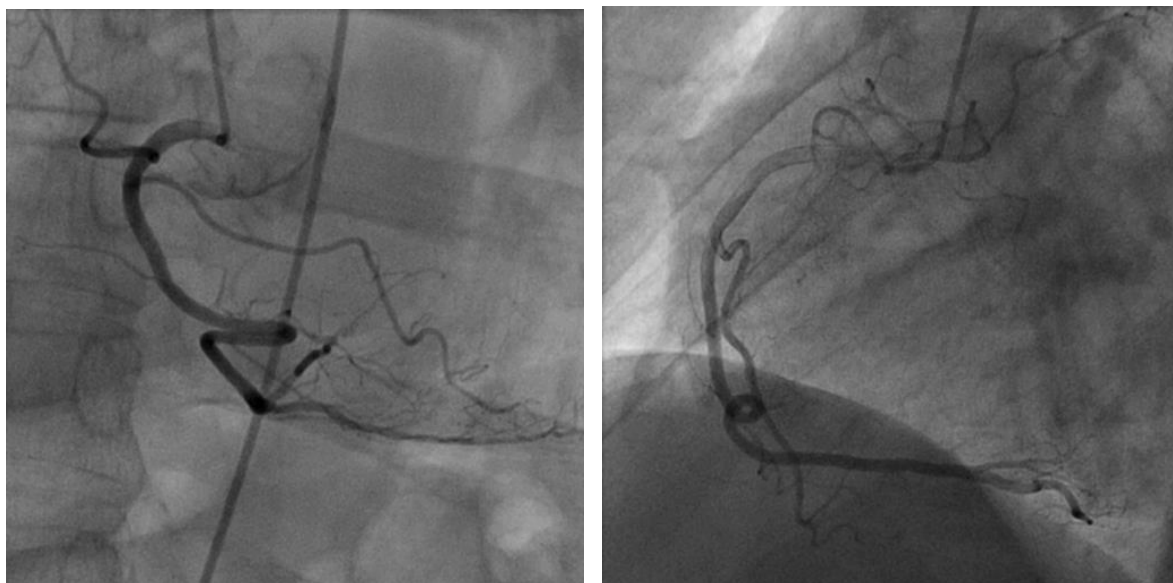


Рис. 3, 4. Варианты извитости ПКА в средних отделах.

На этих проблемных участках расположено много поражений. В этом случае ангиография может идентифицировать поражения, если проекция перпендикулярна длинной оси сосуда. Только когда это достигнуто, можно предотвратить значительное проекционное сокращение сосуда (по длинной оси артерии). Кроме того, необходимо выполнять несколько проекций, по крайней мере, две ортогональные, которые перпендикулярны длинной оси сосуда, и стараться избегать наложения на другие структуры [1-3]. Дотошный специалист должен выполнить многократные нетрадиционные проекции в проблемных анатомических областях, не забывая о количестве вводимого контрастного вещества и дозе рентгеновского излучения.

Бифуркации - другая анатомическая проблема, вызванная наличием теней от слияния накладывающихся сосудов, что может полностью затемнить зону поражения, несмотря на использование различных проекций (рис. 5-8).

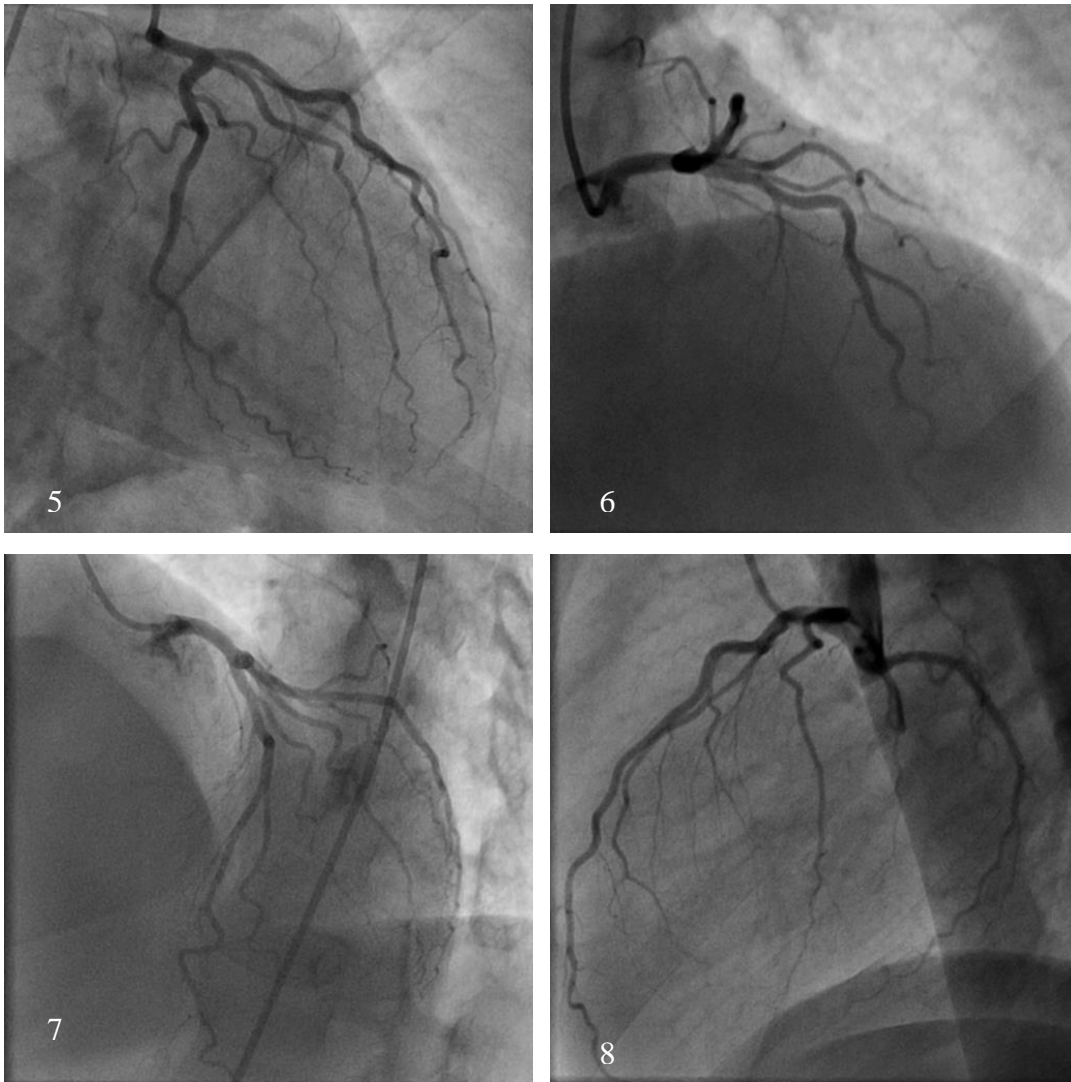


Рис. 5-8. Многопроекционная коронарная ангиография (невозможно идентифицировать бифуркацию ПМЖА и ДВ1).

Разделение кровотока является предрасполагающим фактором для развития коронарной атероматозной бляшки. Главные и боковые ветви могут скрывать атеросклеротическое поражение [1-4]. То же самое относится к **устьевым** поражениям. Всегда необходимо тщательно проверять крутые углы отхождения ветвей. Устье правой коронарной артерии при катетеризации особенно склонно к спазму, который трудно отличить от истинного атеросклеротического поражения (рис. 9).



Рис. 9.
Спазм устья ПКА.

Особая анатомически сложная ситуация - **ствол левой коронарной артерии**. Точное определение поражения ствола левой коронарной артерии имеет первостепенное значение, так как является одним из основных показаний для выполнения реваскуляризации. Однако этот сегмент особенно трудно проанализировать при помощи ангиографии и корреляции с посмертными данными были особенно слабы на этом участке [18, 26, 27]. Воронкообразное и угловое отхождение ствола левой коронарной артерии часто затрудняет его адекватное контрастирование. Устье ствола левой коронарной артерии бывает трудно оценить, так как катетер может глубоко провалиться в артерию. Фактически, устьевое поражение левой коронарной артерии может быть пропущено, когда кончик катетера находится вне участка поражения (рис. 10).

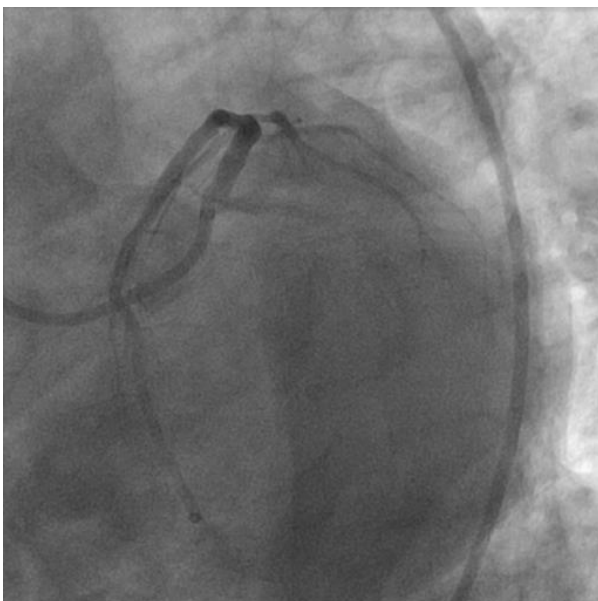


Рис. 10.
Катетер глубоко в стволе ЛКА.

Хотя при введении контрастного вещества с большим усилием можно получить адекватный рефлюкс контраста в аорту и надлежащую визуализацию устья, это маневр может быть опасным, особенно если определяется сопротивление при введении контраста. Аортальный синус или поток контраста также могут затенить устье левой коронарной артерии (рис. 11).



Рис. 11. Наложение синуса на устье ствола левой коронарной артерии.

Кроме того, поражение дистального отдела ствола левой коронарной артерии и зоны бифуркации передней межжелудочковой и огибающей артерий может ускользнуть от ангиографической оценки. Тени слияния этих артерий могут маскировать поражение, расположенное в этом соединении. Кроме проблем диффузного поражения и положительного ремоделирования, ангиографическое исследование ствола левой коронарной артерии особенно проблематично из-за его длины, поэтому особенно трудно идентифицировать неизмененный сегмент.

Обоснованность ангиографии для оценки «распределения атеросклеротических бляшек по окружности» относительно просвета коронарной артерии (**эксцентричность**) достаточно спорна. Это подчеркивает ограничения использования данного метода в целях

определения положения бляшки. Этот факт особенно важно помнить при использовании ангиографии для определения поражения как нестабильного или симптом-связанного, или когда ангиография используется для определения необходимости использования методик с удалением массива бляшки (ротационная атерэктомия). ВСУЗИ, как томографическая методика, позволяет получить прямую поперечную визуализацию бляшек, окружающих просвет сосуда и поэтому является методом выбора для оценки распространенности и эксцентричности бляшки. Эксцентричной является та атеросклеротическая бляшка, которая не распространяется по всей окружности коронарной артерии, оставляя участок практически здоровой артериальной стенки. В. Waller с соавт. [28, 29] выполнили гистологические исследования 500 поражений коронарных артерий (с площадью поперечного сечения $> 75\%$) и определили, что у 73% были эксцентрические бляшки, а в 27% случаев - концентрические поражения. В эксцентрических поражениях участок практически здоровой стенки колебался от 2% до 32% (в среднем - 17%). На основании полученных результатов было сделано предположение, что эксцентрические бляшки, образующие щелевидную форму просвета сосуда, наиболее вероятно приводят к недооценке значимости поражения при ангиографическом исследовании. В исследовании, включающем 1446 поражений коронарных артерий, G. Mintz с соавт. [30] сравнил ангиографические и ВСУЗИ критерии эксцентричности поражения. При ангиографии 55% целевых поражений были эксцентричными. На ВСУЗИ 15% поражений были эксцентричными, то есть определялись как поражения с участком нормальной артериальной стенки (эквивалентно гистологическим критериям). Соответствие с ангиографией составляло только 48%. При ВСУЗИ индекс эксцентричности > 3 был зарегистрирован в 46% поражений и, используя этот критерий, соответствие с ангиографией составляло только 54%. Определяющие факторы ангиографической эксцентричности включали длину поражения и толщину бляшки, но не индекс эксцентричности по ВСУЗИ. Эксцентрические стенозы на изображениях ВСУЗИ имели большой

просвет, меньшую площадь бляшки и меньшие включения кальциноза, что предполагает их меньшую «зрелость». Это исследование продемонстрировало сильное несоответствие между ангиографией и ВСУЗИ в оценке распределения бляшки, которое подчеркивает ограничения ангиографии в этом отношении. Кроме того, использование ангиографии для проведения направленной атерэктомии в области максимальной толщины бляшки может ввести в заблуждение.

Несколько исследований продемонстрировали, что ангиография является относительно специфичной, но не очень чувствительной методикой для определения коронарного **кальциноза**. Определение кальциноза является достаточно существенным моментом, так как его наличие сигнализирует о "зрелости" поражения коронарной артерии и имеет значение во время коронарных вмешательств (рис. 12).

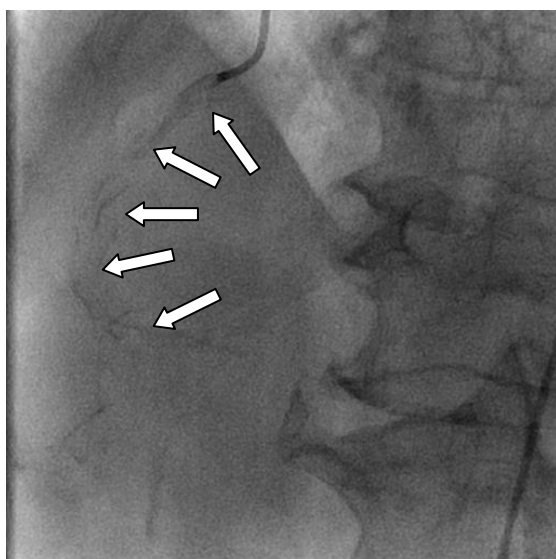


Рис. 12. Кальциноз ПКА.

Е. Tuzcu с соавт. [31] продемонстрировали, что по сравнению с ВСУЗИ чувствительность ангиографии для определения кальциноза составляла 40%, а специфичность 82%. Когда кальциноз определялся на ангиографии, дуга кальциноза при ВСУЗИ всегда была большей. Единственный предиктор кальциноза по ВСУЗИ - наличие кальциноза по ангиографическим данным в любом месте коронарного русла. Кроме того, кальциноз в отдаленных от

целевого сужения участках при ангиографии был предиктором ангиографически необнаруженного кальциноза в исследуемом поражении. Три дополнительных исследования из Вашингтонского центрального госпиталя расширили наши знания по этой проблеме [32-34]. В первом отчете [32] ВСУЗИ был в состоянии обнаружить кальциноз в 73% целевых коронарных поражениях, тогда как ангиография определяла кальциноз только в 38% этих поражений. В целом соответствие было относительно низким. Кроме того, способность ангиографии идентифицировать кальциноз в целевом поражении зависела от его местоположения, наличия кальциноза в референсном сегменте, комплексе кальциноза в поражении и комплексе поверхностного кальциноза. В последующем исследовании [33] ВСУЗИ использовалось для определения коронарного кальциноза у 1442 пациентов. В целом, 72% поражений были кальцинированные (среднее значение дуги кальциноза = 110°). Комплекс кальциноза был большим у пожилых пациентов, у больных со стабильной стенокардией и в поражениях с большим объемом бляшки на целевом участке или в референсном сегменте. Однако кальциноз не был связан со степенью внутрипросветной компретации. Наконец, та же самая группа при помощи ВСУЗИ [34] продемонстрировала, что отмечалось стойкое соотношение между уменьшающимся размером просвета сосуда и кальцинозом целевого поражения, длиной и дугой кальциноза. Однако не было отмечено никакой связи между уменьшением размера сосуда и выраженностью кальциноза по данным ангиографии. Это подчеркивает, что коронарный кальциноз особенно распространен в малых сосудах с тяжелыми поражениями, но эти обнаружения четко не оценены при ангиографии.

Острые поражения - те, которые вызывают острые коронарные синдромы, являются комплексными по определению. Классический ангиографический «след» разорвавшейся (изъязвленной) бляшки был хорошо описан (рис. 13).

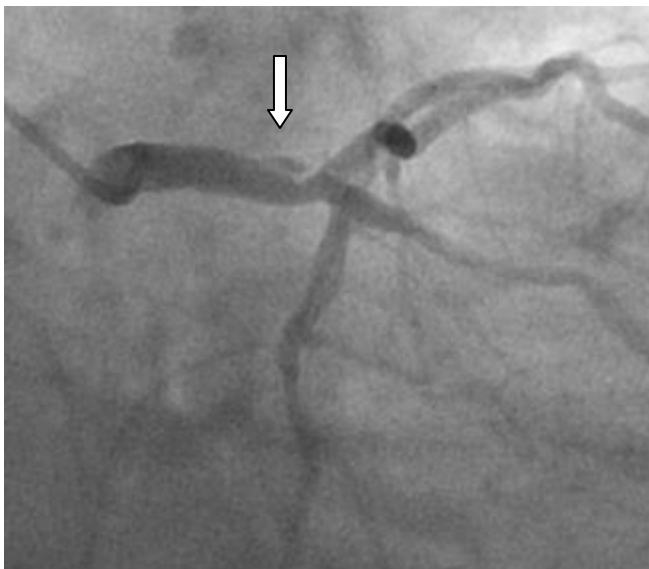


Рис. 13. Изъязвленная бляшка в дистальном отделе ствола ЛКА указана стрелкой.

Были также предложены различные классификации [35-37]. Дефект наполнения около «виновного» поражения при соответствующей клинической симптоматике представляет признак интракоронарного тромба. Однако в большинстве случаев ангиография не может определить анатомический субстрат острых поражений [2-4, 35-37]. Кроме того, при сложном просвете некоторые проекции могут исказить степень сужения. Ортогональные проекции могут улучшить оценку коронарной анатомии в этих ситуациях.

Результаты коронарного вмешательства

После вмешательства искусственно увеличенный силуэт коронарной артерии часто переоценивает фактическое увеличение минимального диаметра просвета и площадь поперечного сечения. Разрыв бляшки, вызванный баллонной ангиопластикой, преувеличивает степень неравномерности внутри просвета и эксцентричности, приводя к неясным внутрипросветным контурам с расширенным силуэтом, который обычно вызывает переоценку истинной степени увеличения просвета [2-4, 38]. После баллонной ангиопластики определяются разрыв или трещина интимы с разной степенью проникновения в медию [2-4, 38]. Эти трещины, которые распространяются с переменными длинами от просвета в бляшку, улучшают

проходимость сосуда, создавая дополнительные каналы для коронарного кровотока [38]. Однако эти каналы трудно определить по ангиографии и они могут отвечать за "мутный" вид поражений после расширения. Ложное впечатление, полученное от ангиографии, может объяснить, почему некоторые ангиографические параметры, используемые как заместители для клинических конечных точек, часто не в состоянии продемонстрировать клиническую оценку. При выполнении только ангиографического исследования иногда трудно провести дифференцировку между истинным просветом и просветом в диссекции. Кроме того, визуально лучшее ангиографическое изображение может быть получено после вмешательства, закончившегося образованием сложного, чем при образовании круглого просвета, несмотря на сходные значения площади поперечного сечения. Напротив, сопротивление течению может быть более высоким в просвете со сложными разрывами, чем в круглом, гладком просвете, несмотря на одинаковые абсолютные значения площади просвета [1, 38].

Кроме того, механизм прироста просвета после баллонной ангиопластики трудно объяснить при использовании одной только ангиографии. Исследования ВСУЗИ, однако, часто демонстрировали трещину бляшки и диссекцию, а так же растяжение всего сосуда. Сжатие бляшки, как оказалось, играет незначительную роль, тогда как осевое перераспределение объема бляшки может быть основным механизмом увеличения просвета. После прямой атерэктомии основное несоответствие состоит из значительного количества остаточного объема бляшки, несмотря на оптимальный ангиографический результат [2-4, 38]. Это объяснимо, поскольку во многих исследованиях, таких как GUIDE II [39], остаточный объем бляшки был самым важным предиктором клинического результата. Очевидно, что остаточный объем бляшки не может быть определен с помощью ангиографии. Наконец, вероятно более важная вещь, чем результаты рандомизированных исследований, это важнейшая особенность, мотивирующая экспоненциальный рост коронарного стентирования - его

способность «быстро обеспечивать оптимальный коронарный просвет». Начальный ангиографический успех коронарного стентирования (гладкий, круглый, большой просвет) более реален при оценке с помощью ВСУЗИ, чем часто вводящий в заблуждение ангиографический результат, полученный после баллонной ангиопластики. Стентирование может привести к лучшим долгосрочным ангиографическим результатам. С другой стороны, многие из стентов почти невидимы при ангиографии и экспертиза ВСУЗИ должна помочь точно определить положение структур стента относительно ангиографических ориентиров или даже относительно поражения.

Коронарная ангиография и ВСУЗИ

Визуальное исследование коронарного стеноза достаточно удобно и быстро выполняется, но среди недостатков стоит отметить вариабельность оценок между наблюдателями и у одного наблюдателя. Поэтому при необходимости получения точных размеров диаметра просвета и значимости стеноза в прошлом десятилетии использовалась количественная коронарная ангиография (ККА) [23]. Фактически, многоцентровые клинические исследования систематически требовали использования этой техники, ставшей стандартом в клинических исследованиях [23]. В клинических условиях, однако, существует много ограничений для выполнения обычной ангиографии, что также справедливо и для ККА [23, 40]. Недостаточная визуализация поражения референсного сегмента артерии остается распространенным ограничением любой ангиографической техники, потенциально приводя к недооценке значимости поражения [2-4, 24, 41-43]. Переукорочение сосуда и наложившиеся боковые ветви также остаются практическими ограничениями ККА [1, 7, 8, 40, 44, 45]. Кроме того, несмотря на использование нескольких проекций, ангиография может исказить степень сужения просвета при эксцентричных поражениях. Поражения устья и бифуркационные поражения особенно трудны для анализа по ангиограммам [2-4]. Коронарные диссекции, которые появляются после интервенционных

вмешательств, также могут иметь важные физиологические последствия и намного лучше определяются при ВСУЗИ по сравнению с ангиографией [40]. Наконец, некоторые другие факторы, такие как отсутствие тугого контрастирования, движение миокарда, муар или подушкообразная дисторсия могут препятствовать точным измерениям при ККА [46].

В предшествующих исследованиях для объективной оценки значимости поражения использовался штангенциркуль. Эти измерения показали относительно слабую корреляцию с данными ВСУЗИ. S. Nakamura с соавт. [47] предположили, что разрушение бляшки с прохождением контрастного вещества через плоскость диссекции вызвало переоценку минимального диаметра просвета при ангиографии. Они изучили 91 поражение после ангиопластики с применением ВСУЗИ и количественной ангиографией, используя цифровые аналоги штангенциркуля. В 44 поражениях с поверхностными повреждениями бляшки при ВСУЗИ (отсутствие повреждения бляшки или только поверхностный надрыв) отмечалась хорошая корреляция между ВСУЗИ и ангиографией для оценки минимального диаметра просвета ($r = 0.67$) и площади просвета ($r = 0.69$). Однако, при исследовании 47 поражений, представлявших глубокую диссекцию бляшки (до меди) корреляция между ВСУЗИ и ангиографией для минимального диаметра просвета ($r = 0.05$) и площади просвета ($r = 0.28$) была очень слабой.

На современном этапе развития автоматизированных компьютерных систем измерений ККА кажется достаточно ценным инструментом для обеспечения надежных и воспроизводимых измерений, нивелируя субъективность и вариабельность при визуальном исследовании [23]. Экспериментальные исследования подтвердили точность ККА измерений по сравнению с истинными значениями, полученными при оценке фантомных стенозов [48]. Однако все еще продолжаются дебаты относительно преимуществ той или иной из двух наиболее часто используемых методик ККА, а именно – ККА на основе обнаружения границ и видеоденситометрии

[48-52]. При ККА на основе обнаружения границ в коронарном сегменте автоматически обнаруживаются пороговым методом (алгоритм, использующий взвешенную сумму первой и второй производных функции профиля яркости). Процедуры сглаживания и минимальные с точки зрения системных требований алгоритмы обычно применяются для обнаружения контуров просвета. Референсный сегмент выбирается или оператором или автоматически интерполируется системой. Катетер, используемый как шкала, позволяет выполнять абсолютно точные измерения. В конечном счете, площадь поперечного сечения просвета «вычисляется» в ортогональной проекции (допускающей эллиптическую модель) или, в худшем случае, как круг [48-52]. Напротив, видеоденситометрия основана на отношении между оптической плотностью заполненного контрастным веществом просвета и абсолютными измерениями сосуда. Функция площади поперечного сечения получается из яркостной картины изображения, которая калибруется на основании количества поглощенного рентгеновского излучения после вычитания вклада фонового излучения. Калибровка видеоденситометрических изображений выполняется уравниванием референсной области с вычисленной по алгоритму обнаружения границ [48-52]. Поэтому данные измерения в меньшей степени зависят от контура поражения и формы просвета. Видеоденситометрическая методика требует обеспечения тугого контрастирования артерии и может быть менее надежной в кальцинированных сосудах или после имплантации рентгеноконтрастных стентов. Методика ККА с обнаружением границ получила широкое распространение, в то время как клиническое значение видеоденситометрии остается спорным.

В связи с этим преимущества ВСУЗИ (прямое измерение) по сравнению с количественной ангиографией (оценка или вычисление) при исследовании физиологически важных значений, таких как минимальная площадь просвета, кажутся самоочевидными. Несмотря на эти преимущества существует несколько факторов, объясняющих, почему ВСУЗИ все еще не

принят как золотой стандарт для измерений просвета. При отсутствии истинных причин, методы Bland и Altman все еще востребованы как показатель корреляции между техниками. Большинство исследований показывает относительно хорошую корреляцию между ангиографией и ВСУЗИ в неизмененных сегментах и в случае простых поражений, тогда как при сложных поражениях или после интервенционных вмешательств картина не так однозначна [43, 48-52]. В детальном исследовании Y. Ozaki с соавт. [51] выявили, что поражения со сложной морфологией и оценка после вмешательств (просветления, диссекции), показывают значительное расхождение результатов между двумя методами ККА. Из работы следовало, что корреляция между ВСУЗИ и ККА прогрессивно ухудшалась при более тяжелых поражениях, но эти выводы были менее очевидны при видеоденситометрии [51]. Фактически, коэффициент корреляции между видеоденситометрической ККА и ВСУЗИ увеличился после вмешательства. Эти наблюдения согласуются с предыдущими данными S. von Birgelen с соавт. [49], показавшими хорошую корреляцию между методами ККА с обнаружением границ и видеоденситометрии после ротационной атерэктомии, так как после данного вмешательства получался гладкий, симметричный просвет. Однако, расхождение снова увеличивалось после дополнительной ангиопластики, которая вызывала более неровные контуры просвета [49]. Наконец, после имплантации стента несмотря на металлические структуры, особенно хорошая корреляция была обнаружена между ВСУЗИ и видеоденситометрическим методом, в то время как корреляция между ВСУЗИ и ККА с обнаружением границы была менее значимой, вероятно из-за некоторой асимметричности установленного стента [50]. R. Peters с соавт. [52] оценили корреляцию между ККА с обнаружением границ, видеоденситометрической ККА и ВСУЗИ у 161 пациента после успешной ангиопластики в исследовании PICTURE. Измерения просвета при помощи ВСУЗИ больше соответствовали данным, полученным при видеоденситометрии, чем при количественной коронарографии, основанной

на определении границ. Однако, минимальная площадь просвета, измеренная при ВСУЗИ, была значительно больше, чем таковая при видеоденситометрии, которая, в свою очередь, была значительно больше, чем при ККА с обнаружением границ. Эти относительно большие различия могут показаться трудными для объяснения, но подтверждаются данными предыдущих исследований [40, 43, 48-51]. В конечном итоге тезис о том, что ВСУЗИ и видеоденситометрия независимы от проекции, кажется ключевым при объяснении этих данных [40, 48-52].

На современном этапе происходит развитие в области градиентного преобразования, в первую очередь включающего алгоритм *кратчайшего пути*, а не традиционный алгоритм *сглаживания*, что позволяет адаптировать эксцентричные и сложные поражения для более надежного анализа при помощи ККА на основе определения границ, но и при этом способе отмечаются существенные ограничения. Дальнейшие исследования, в идеале использующие 3D реконструкцию ВСУЗИ изображений, синхронизированных с ЭКГ одновременно с интервенционным интракоронарным измерением давления, должны обеспечить более всестороннее и точное проникновение в суть относительных достоинств и недостатков каждой из методик ККА при исследовании значимости поражения [40].

Коронарная ангиография и интракоронарные физиологические исследования

Использование обычной ангиографии или даже ККА для оценки физиологического значения коронарного стеноза было серьезно оспорено только при введении новых методик для прямого интракоронарного физиологического исследования, а именно исследования при помощи доплеровской техники и проводника с датчиком давления. Как будет обсуждено в соответствующих главах, эти методики весьма различаются, но

обе они полагаются в значительной степени на достижение максимального сосудорасширения микроваскулярного русла.

В моделях на животных с коронарными констрикторами K. Gould продемонстрировал, что резерв коронарного кровотока ухудшается, когда сокращение диаметра просвета превышает установленное пограничное значение [53]. Значения резерва кровотока при стенозе также могут быть получены при использовании нескольких систем ККА, но, в общем, они полагаются на многократные и поэтому часто ненадежные ангиографические допущения, поэтому от них отказались при введении методик, предоставляющих непосредственную физиологическую информацию. Метод R. Kirkeeide с соавт. [54] позволяет вычислять резерв кровотока при стенозе, как показатель функциональной значимости сужения, основанного на морфологии поражения и геометрических размерах. Резерв коронарного кровотока, полученный при цифровой ангиографии, интракоронарном доплеровском исследовании или позитронной эмиссионной томографии [55-58], показали значимые несоответствия между ангиографической выраженностью коронарных поражений и их физиологическими последствиями. Интересно, что резерв коронарного кровотока остается нормальным, пока процент диаметра стеноза не приближается к 75% [1]. С этого момента прогрессивное падение резерва коронарного кровотока встречается с дальнейшим увеличением процента диаметра стеноза. Однако, незначительные различия в диаметре просвета в рамках диапазона пределов ангиографического разрешения могут быть ответственными за патологический резерв кровотока и, следовательно, за дифференциацию между умеренными и тяжелыми поражениями. В настоящее время значение резерва коронарного кровотока легко получается при помощи интракоронарного доплеровского исследования [56].

Кроме того, появился проводник с датчиком давления, способный измерить резерв отдельных фаз в многофазном кровотоке - как главный инструмент для физиологической оценки. Поэтому, сравнение

ангиографических данных с этим новым показателем в настоящее время рассматривается как «золотой стандарт» для функциональной оценки значимости эпикардального коронарного стеноза. N. Pijls с соавт. [59] продемонстрировали, что гиперемизированное абсолютное дистальное коронарное давление, а не остаточный градиент давления, был близко связан со значимостью данного коронарного стеноза и способностью вызвать ишемию. Он отражает как антеградный, так и коллатеральный кровоток. В связи с этим можно сказать, что это специфичный для поражения параметр, который очень привлекателен для кардиохирургов.

Возможность быстрого получения «ангиографически удовлетворительного результата» является прочным стимулом продолжать коронарное вмешательство на любом «ангиографически значимом» поражении только после «окулостенотического рефлекса» с полным игнорированием признаков индуцированной ишемии или результатов методик, основанных на физиологии [1]. Однако мы должны сопротивляться этому искушению, так как вышеупомянутые данные напоминают нам об опасностях формулирования клинических решений исключительно на основе ангиографических оценок значимости поражения.

Список литературы

1. Topol T.J., Nissen S.E. Our preoccupation with coronary lumenology: the dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92:2333-2342.
2. Nissen S.E., Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001; 103:604-616.
3. Mintz G.S., Nissen S.E., Anderson W.D. et al. American College of Cardiology clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS). *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1478-1492.

4. Di Mario C., Gorge G., Peters R. et al. Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound. *Europ Heart J* 1998; 19:207-219.
5. Gray C.R., Hoffman H.A., Hammond W.S. et al. Correlation of arteriographic and pathologic findings in the coronary arteries in man. *Circulation* 1962; 26:494-499.
6. Vlodaver Z., Frech R., Van Tassel R.A. et al. Correlation of antemortem coronary arteriogram and the postmortem specimen. *Circulation* 1973; 47:162-169.
7. Arnett E.N., Isner J.N., Redwood D.R. et al. Coronary artery narrowing in coronary heart disease: comparison of cineangiography and necropsy findings. *Ann Intern Med* 1979; 91:350-356.
8. Grondin C.M., Dyrda I., Pasternac A. et al. Discrepancies between cineangiographic and postmortem findings in patients with coronary artery disease and recent coronary revascularization. *Circulation* 1974; 49: 703-708.
9. Roberts W.C., Jones A.A. Quantitation of coronary artery narrowing at necropsy in sudden coronary death. Analysis of 31 patients and comparison with 25 control subjects. *Am J Cardiol* 1979; 44:39-46.
10. Dietz W.A., Tobis J.M., Isner J.M. Failure of angiography to accurately depict the extent of coronary artery narrowing in three fatal cases of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1261-1270.
11. Zir L.M., Miller S.W., Dinsmore R.E. et al. Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation* 1976; 53:627-632.
12. Galbraith J.E., Murphy M.L., de Soyza N. Coronary angiogram interpretation. Interobserver variability. *JAMA* 1978; 240:2053-2056.
13. Enos W.F., Holmes R.H., Beyer J. Coronary artery disease among United States soldiers killed in action in Korea: Preliminary report. *JAMA* 1953; 152:1090-1093.
14. McNamara J.J., Molot M.A., Stremple J.F. et al. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA* 1971; 216:1185-1187.

15. Velican D., Velican C. Atherosclerotic involvement of the coronary arteries of adolescents and young adults. *Atherosclerosis* 1980; 36:449-460.
16. Strong J.P. Landmark perspective. Coronary atherosclerosis in soldiers a clue to the natural history of atherosclerosis in the young. *JAMA* 1986; 256:2863-2866.
17. Tuzcu E.M., Kapadia S.R., Tutar E. et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults. Evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001; 103: 2705-2710.
18. Isner J.M., Kishel J., Kent K.M., Ronan J.A. et al. Accuracy of angiographic determination of left main coronary arterial narrowing. Angiographic-Histologic correlative analysis in 28 patients. *Circulation* 1981; 63:1056-1065.
19. Glagov S., Weisenberg E., Zarins C.K. et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316:1371-1375.
20. Sones F.M., Shirey E.K. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts in Cardiovasc Dis* 1962; 31:735-738.
21. Detre K.M., Kelsey S.F., Passamani E.R. et al. Reliability of assessing change with sequential coronary angiography. *Am Heart J* 1982; 104:816-823.
22. Kalbfleisch S.J., McGillem M.J., Pinto I.M. et al. Comparison of automated quantitative coronary angiography with caliper measurements of percent diameter stenosis. *Am J Cardiol* 1990; 65:1181-1184.
23. Mancini G.B.J. Quantitative coronary arteriographic methods in the interventional catheterization laboratory: an update and perspective. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:23B-33B.
24. Mintz G.S., Kent K.M., Pichard A.D. et al. Contribution of inadequate arterial remodeling to the development of focal coronary artery stenoses. An intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997; 95:1791- 1798.
25. Hong M.K., Mintz G.S., Popma J.J. et al. Limitations of angiography for analysing coronary atherosclerosis progression or regression. *Ann Intern Med* 1994; 121:348-354.

26. Abizaid A.S., Mintz G.S., Abizaid A. et al. One-year follow-up after intravascular ultrasound assessment of moderate left main coronary artery disease in patients with ambiguous angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:707-715.
27. Hermiller J.B., Buller C.E., Tenaglia A.N. et al. Unrecognized left main coronary artery disease in patients undergoing interventional procedures. *Am J Cardiol* 1993; 71:153-176.
28. Waller B.F. The eccentricity of coronary atherosclerotic plaque. Morphological considerations and clinical relevance. *Clin Cardiol* 1989; 12:14-20.
29. Waller B.F. Coronary luminal shape and the arc of disease free wall: morphologic observations and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6:1100-1101.
30. Mintz G.S., Popma J.J., Pichard A. et al. Limitations of angiography in the assessment of plaque distribution in coronary artery disease. A systematic study of target lesion eccentricity in 1446 lesions. *Circulation* 1996; 93:924-931.
31. Tuzcu E.M., Berkalp B., De Franco A.C. et al. The dilemma of diagnosing coronary calcification: Angiographic versus intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1996; 15:832-838.
32. Mintz G.S., Popma J.J., Pichard A.D. et al. Patterns of calcification in coronary artery disease. A statistical analysis of intravascular ultrasound and angiographic lesions. *Circulation* 1995; 91:1959-1965.
33. Mintz G.S., Pichard A.D., Popma J.J. et al. Determinants and correlates of target lesion calcium in coronary artery disease: a clinical angiographic and intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:268-274.
34. Mintz G.S., Pichard A.D., Kent K.M. et al. Interrelation of coronary angiographic reference lumen size and intravascular ultrasound target lesion calcium. *Am J Cardiol* 1998; 81:387-391.
35. Ambrose J.A., Winters S.L., Arora R.R. et al. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:472-478.

36. Alfonso F., Fernandez-Ortiz A., Goicolea J. et al. Angioscopic evaluation of angiographically complex lesions. *Am Heart J* 1997; 134:703-711.
37. von Birgelen C., Klinkhart W., Mintz G.S. et al. Plaque distribution and vascular remodeling of ruptured and nonruptured plaques in the same vessel: an intravascular ultrasound study in vivo. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1864- 1870.
38. Waller B.F. «Crackers, Breakers, Stretchers, Drillers, Scrapers, Shavers, Burners, Welders and Melters» The future treatment of atherosclerotic coronary artery disease? A clinical-morphologic assessment. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:969-987.
39. Fitzgerald P.J., Yock P.G. Mechanisms and outcomes of angioplasty and atherectomy assessed by intravascular ultrasound imaging. *J Clin Ultrasound* 1993; 21:579-588.
40. Alfonso F. Videodensitometric versus edge-detection quantitative angiography. Insights from intravascular ultrasound imaging. *Europ Heart J* 2000; 21:604-607.
41. Nissen S.E., Gurley J.C., Grines C.L. et al. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991; 84:1087-1099.
42. Tobis J.M., Mallery J., Mahon D. et al. Intravascular ultrasound imaging of human coronary arteries in vivo. Analysis of tissue characterizations with comparison to in vitro histological specimens. *Circulation* 1991; 83:913-926.
43. Alfonso F., Macaya C., Goicolea J. et al. Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary segments in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 1994; 127:536-544.
44. Kern M.J. Coronary physiology revisited. Practical insights from the cardiac catheterization laboratory. *Circulation* 2000; 101:1344-1351.
45. Fuessl R.T., Mintz G.S., Pichard A.D. et al. In vivo validation of intravascular ultrasound length measurements using a motorized transducer pull-back system. *Am J Cardiol* 1996; 77:1115-1158.

46. Takahashi T., Honda Y., Russo R.J. et al. Intravascular ultrasound and quantitative coronary angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 2002; 55:118-128.
47. Nakamura S., Mahon D.J., Maheswaran B. et al. An explanation for discrepancy between angiographic and intravascular ultrasound measurements after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:633-639.
48. Keane D., Haase J., Slager C.J. et al. Comparative validation of quantitative coronary angiography systems. Results and implications from a multicenter study using a standardized approach. *Circulation* 1995; 91:2147-2183.
49. von Birgelen C., Umans V.A., di Mario C. et al. Mechanisms of highspeed rotational atherectomy and adjunctive balloon angioplasty revisited by quantitative coronary angiography: edge-detection versus videodensitometry. *Am Heart J* 1995; 130:405-412.
50. von Birgelen C., Kutryk M.J.B., Gil R. et al. Quantification of the minimal luminal cross-sectional area after coronary stenting by two- and three-dimensional intravascular ultrasound versus edge-detection and videodensitometry. *Am J Cardiol* 1996; 78:520-525.
51. Ozaki Y., Violaris A.G., Kobayashi T. et al. Comparison of coronary luminal quantification obtained from intracoronary ultrasound and both geometric and videodensitometric quantitative angiography before and after balloon angioplasty and directional atherectomy. *Circulation* 1997; 96:491 -499.
52. Peters R.J.G., Kok W.E.M., Pasterkamp G. et al. on behalf of the PICTURE study group. Videodensitometric quantitative angiography after coronary balloon angioplasty, compared to edge-detection quantitative angiography and intracoronary ultrasound imaging. *Europ Heart J* 2000; 21:654-661.
53. Gould K.L. Quantification of coronary artery stenosis in vivo. *Circ Res* 1985; 57:341-353.
54. Kirkeeide R.L., Gould K.L., Parsel L. Assessment of coronary stenosis by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation VII.

Validation of coronary flow reserve as a single integrated functional measure of stenosis severity reflecting all its geometric dimensions. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:103-113.

55. White C.W., Wright C.B., Doty D.B. et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiological importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984; 310:819-824.

56. Kern M.J., Donohue T.J., Aguirre F.V. et al. Assessment of angiographically intermediate coronary artery stenosis using the Doppler flow wire. *Am J Cardiol* 1993; 71:26D-33D.

57. Vogel R.A., LeFree M.T., Bates E.R. et al. Application of digital techniques to selective coronary arteriography: use of myocardial appearance time to measure coronary flow reserve. *Am Heart J* 1983; 107:153-164.

58. Nissen S.E., Elion J.L., Booth D.C. Value and limitations of computer analysis of digital subtraction angiography in the assessment of coronary flow reserve. *Circulation* 1986; 73:562-571.

59. Pijls N.H., De Bruyne B., Peels K. et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334:1703-1708.

Глава 3

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование

История развития внутрисосудистого ультразвукового исследования

До последнего времени контрастная ангиография была «золотым стандартом» для оценки наличия и значимости коронарного атеросклероза. Тем не менее, эта методика обеспечивает только двухмерное определение контуров просвета сосуда и неспособна непосредственно визуализировать объект исследования - атероматозную бляшку. По самой природе исследования у ангиографии есть многочисленные ограничения, которые особенно очевидны при сравнении с гистологией [1-5]. Эти ограничения определили интерес к развивающимся методикам, таким как ультразвук, которые позволяют проводить томографическое исследование сосуда и обеспечивают непосредственную визуализацию атеросклеротической бляшки при диагностике или вмешательстве. В дополнение к прямой визуализации стенки сосуда есть другие преимущества использования ультразвука по сравнению с ангиографией. Ультразвуковые системы используют электронную шкалу для обеспечения возможности выполнения планиметрических измерений. При ВСУЗИ нет необходимости в калибровке, как в случае ангиографии, где необходима корректировка с учетом рентгенографического увеличения, частого источника ошибки. Кроме того, сама томографическая природа ультразвука особенно полезна для решения ситуаций, которые особенно трудны при использовании ангиографии, таких как наличие диффузного поражения, устьевых или бифуркационных поражений, эксцентрических бляшек или артериальных сегментов, которые были перекрыты боковыми ветвями [1-8].

Ультразвук, обычно используемый для исследования архитектоники сосудов, может быть выполнен в большинстве областей периферической

кровеносной системы [1-11]. Используя чреспищеводную эхокардиографию, можно оценить самый проксимальный сегмент коронарных артерий и это исследование выполнимо только у небольшого количества пациентов, а качество изображения обычно не является подходящим для диагностического использования [12-14]. Кроме того, в операционных использовалась эпикардальная эхокардиография для исследования коронарных артерий, позволяя получать изображения удовлетворительного качества и подтверждая, что ангиография недооценивает степень коронарного поражения [15]. Использование ультразвука для обследования коронарной анатомии внутри сосуда является более современным достижением. Это стало возможным благодаря техническим условиям, включающим миниатюрный датчик и гибкую, атравматичную систему доставки, - элементы, которые стали доступными сравнительно недавно. Внутрисосудистые ультразвуковые катетеры начали использоваться в коронарных артериях в конце 1980-х. В 1987 г. J. Mallery с соавт. [16], в 1988 Р. Yock с соавт. [17] и N. Pandian с соавт. [18] описали использование одноэлементной системы для исследования стенки сосуда для получения поперечных изображений артерии. Датчик, расположенный на катетере, излучает ультразвуковые волны, перпендикулярные оси артерии. Вращая датчик или акустическое зеркало, удается получить охват 360° окружности сосуда. В 1989 г. J. Hodgson с соавт. [19] описали использование многоэлементной системы с интегральной схемой для исследования коронарных артерий. Изображения, первоначально полученные при помощи этих прототипов, имели низкое качество, но за последние десять лет получаемые изображения заметно улучшились и в настоящее время их качество сопоставимо с гистологическими изображениями. Кроме того, за эти годы размер датчиков и катетеров уменьшился с 6F до < 3F (< 1 мм в диаметре) благодаря миниатюризации их компонентов. Катетеры, коммерчески доступные в современном диапазоне от 2.6 до 3.5F (0.87 - 1.17

мм), могут быть введены через проводниковый катетер 5F и способны к оценке даже дистальных сегментов эпикардиальных артерий (рис. 1, 2).

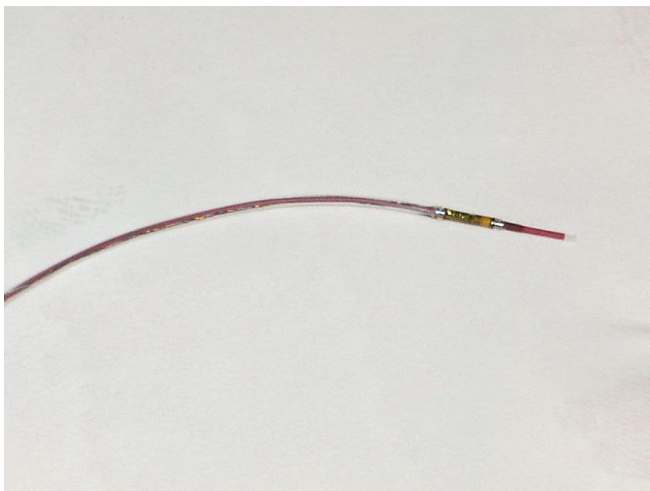


Рис. 1. Датчик для ВСУЗИ.

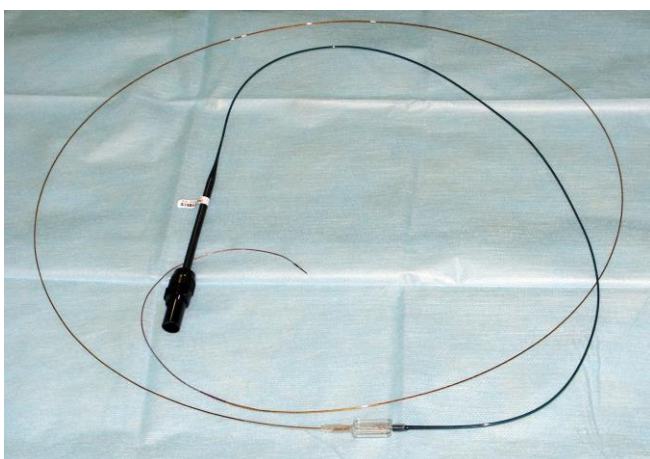


Рис. 2. Общий вид катетера для внутрисосудистого ультразвукового исследования.

Основные принципы получения изображения и оборудование для ВСУЗИ

Звуковые волны, используемые для получения коронарных изображений, находятся в ультразвуковом диапазоне и поэтому не слышны для человеческого уха. Ультразвуковые волны генерируются путем подачи переменного электрического тока на пьезоэлектрический элемент, обычно керамический, который испускает звуковые волны, расширяясь и сжимаясь в ответ на возбуждение электрическим сигналом. Таким образом, переменный электрический ток трансформируется в механическое движение, которое

создает звуковые волны. Меньшая часть излученных волн отражается назад в приемно-передатчик, в основном от границы раздела тканей с отличающимися акустическими параметрами. Величина отраженного ультразвука зависит от различия в механическом сопротивлении двух смежных тканей. Чем больше способность к отражению ультразвука, тем больше эхогенность и, поэтому, более яркое изображение. Отраженный ультразвук достигает датчика, который преобразует сигнал в электрическую энергию и, наконец, после процесса фильтрования и усиления - в изображение. Ультразвуковой луч (испускаемый датчиком), первоначально параллельный, постепенно расходится, поскольку удаляется от источника. Именно в первой (параллельной) части луча, известного как **ближнее поле**, качество изображения и разрешение максимальные, в сравнении с **дальним полем**. Протяженность ближнего поля непосредственно зависит от размера датчика, а именно от размера его активной части или апертуры и обратно пропорциональна длине волны ультразвука. Датчики, используемые для получения интракоронарного изображения, небольшие и работают на высоких частотах, но коронарные артерии также относительно малого диаметра, поэтому недостаточное проникновение обычно не является проблемой. С другой стороны, высокие частоты этих датчиков дают превосходное пространственное разрешение или большую способность оценить различие между объектами, расположенными близко друг к другу в полученном изображении. Осевое пространственное разрешение в направлении ультразвукового луча имеет порядок 80-150 мкм для датчиков 30-40 МГц. Боковое разрешение, то есть разрешение, перпендикулярное к ультразвуковому лучу и катетеру, составляет приблизительно 200 - 250 мкм [20, 21]. Другой решающий фактор, который влияет на качество изображения, это динамический диапазон, то есть распределение шкалы яркости отраженного сигнала. Динамический диапазон, обычно выраженный в децибелах, указывает различие между самыми сильными и самыми слабыми сигналами в шкале яркости. Низкий динамический диапазон дает

изображениям недостаточное количество оттенков серого, таким образом, затрудняя возможность различения структур. Высокий динамический диапазон является желательной характеристикой современных систем, достигающих 17 - 55 децибел.

В настоящее время имеются в наличии две системы интракоронарных ультразвуковых датчиков: механическая и электронная. В механических системах единственный датчик вращается вокруг собственной оси со скоростью 1800 об/мин (30 вращений в секунду) посредством гибкого кабеля, соединенного с устройством внешнего моторного привода. Датчик сканирует сосуд при помощи ультразвукового луча, перпендикулярного к катетеру, обеспечивая 256 растровых строк по каждому изображению [20]. Датчик расположен в защитной оболочке во избежание контакта с артерией и эта оболочка должна быть заполнена физиологическим раствором, позволяющим передавать ультразвуковые волны. Фактически, одним из артефактов, наиболее часто отвечающим за изображение низкого качества, является неадекватное удаление воздуха из оболочки датчика.

В электронных системах вместо единственного датчика, который вращается на 360° , имеется множество малых датчиков (до 64 в современных системах) сгруппированных по окружности катетера, которые излучают и принимают скоординированные ультразвуковые сигналы, для одномоментного сканирования определенной области изображения. Эти системы не нуждаются в промывке физиологическим раствором и, кроме того, они позволяют окрашивать кровотоки для упрощения визуализации границы стенки кровеносного сосуда (компьютерная обработка) (рис. 3). Полученные изображения регистрируются на видеозаписи или хранятся непосредственно как цифровые данные, которые могут быть записаны на цифровые носители.

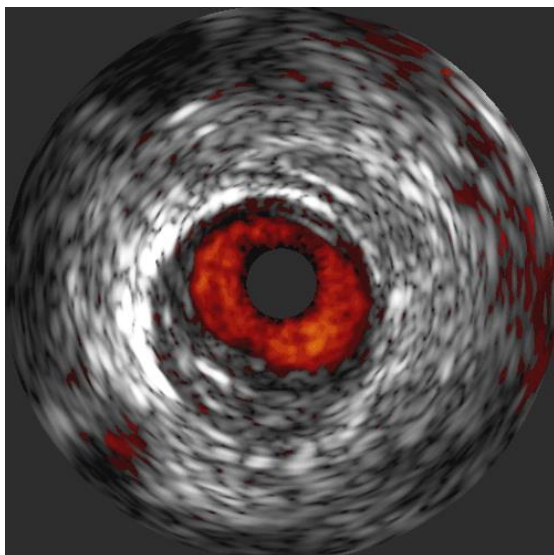


Рис. 3. Окраска кровотока (функция Chroma Flo).

Выполнение исследования

Ультразвуковое исследование выполняется после внутривенного введения 5000-10000 ЕД гепарина. Кроме того, если нет противопоказаний, обычно интракоронарно вводится нитроглицерин, чтобы предотвратить наиболее частое осложнение - коронарный спазм. Ультразвуковой катетер продвигается, по крайней мере, до уровня 10 мм дистальнее интересующей нас области, затем он вытягивается, в идеале, до устья обследуемой артерии. Обычная практика, также используемая большинством исследователей, - моторизованное вытягивание датчика при помощи внешнего устройства со скоростью 0.5 или 1 мм/с (рис. 4).



Рис. 4. Устройство для моторизованного вытягивания ВСУЗИ-катетера.

Моторизованное вытягивание имеет преимущество, позволяющее оператору сконцентрироваться на интерпретации изображения вместо того, чтобы манипулировать катетером. За счет этого получаются изображения, которые могут использоваться для продольной реконструкции и помогают избежать пропуска потенциально интересующих нас областей в результате слишком быстрого сканирования. Тем не менее, при наличии «трудно интерпретируемых» областей и для более детализированной их экспертизы, вернуться в интересующие нас области можно с помощью ручного управления. Кроме того, в случае необходимости, можно ввести контрастное вещество или физиологический раствор через проводниковый катетер для лучшей визуализации любых структур, которые недостаточно ясно определяются (диссекции). Важно напомнить, что если интересующая нас область расположена в устье левой или правой коронарных артерий, то проводниковый катетер должен быть оттянут в аорту для надлежащего сканирования устья ультразвуковым катетером.

Если вытягивание датчика выполнено автоматически, может быть сделана продольная реконструкция исследуемого сегмента с объемными измерениями просвета сосуда в дополнение к поперечным срезам [12] (рис. 5).

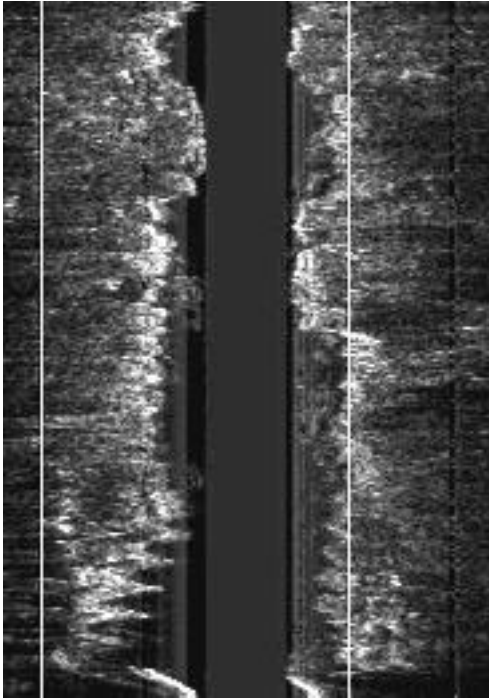


Рис. 5.
Продольная реконструкция ВСУЗИ.

Продольная реконструкция требует, чтобы датчик вытягивался с постоянной скоростью, сохраняя в цифровой форме каждое поперечное сечение сосуда, полученное в равных правильных интервалах. Помимо очевидного интереса этого типа визуального анализа есть ряд ограничений, которые должны быть отмечены. Прежде всего, из-за систолического и диастолического движения катетера в пределах сосуда, независимо от скорости вытягивания, интервалы, в которых получены изображения, могут быть неравными, таким образом, ограничивая объемный анализ. Это нескоординированное движение катетера и сосуда дает начало характерному **пилообразному** артефакту изображения (рис. 6).

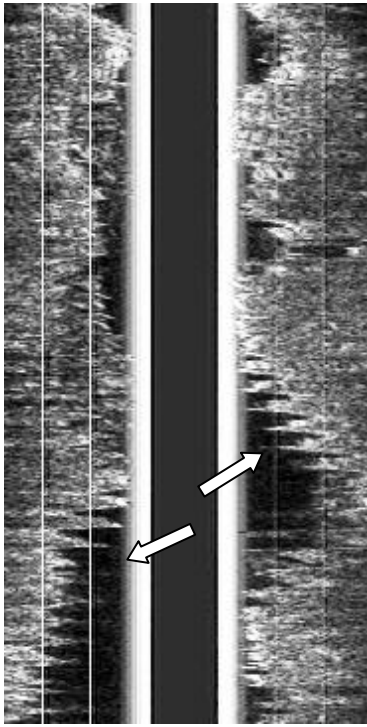


Рис. 6.
Пилообразный артефакт при продольной
реконструкции ВСУЗИ.

Чтобы преодолеть эту проблему, есть системы, в которых «захват» изображения выполняется с электрокардиографической синхронизацией, чтобы устранить часть этих артефактов [13, 22]. Другим важным ограничением является тот факт, что в коммерчески доступных системах сосуд всегда представляется как прямой сегмент, без какого-либо своего естественного искривления. Его представление на экране, хотя и может быть позже изменено, рассматривается только из единственного продольного плана, препятствующего интерпретации. Несмотря на эти ограничения, продольная реконструкция особенно интересна в исследованиях, где вычисление объема (размера, величины) бляшки или гиперплазии интимы - важная задача, как в исследованиях регрессии/прогрессии атероматоза или в испытаниях с препаратами, которые подавляют пролиферацию интимы после имплантации стента.

На начальных этапах использования ультразвукового исследования при коронарной патологии довольно сложно сразу понять, где какие находятся структуры. Ориентация катетера может определяться двумя способами: в осевом направлении или продольно и по отношению к окружности, или по

оси вращения. Продольная ориентация относится к положению катетера относительно длины коронарной артерии (проксимально, дистально), тогда как ориентация по вращению относится к местоположению структур (перикард, миокард, боковые ветви, вены, и т.д.) относительно поперечного сечения или окружности артерии, полученной ультразвуковым сканером.

Для обеспечения продольной ориентации используется рентгеноскопия (по рентгеноконтрастной метке на кончике катетера). Кроме того, есть возможность оценить взаимосвязь датчика с боковыми ветвями, которые определяются при инъекции контрастного вещества во время ультразвукового исследования. Как только датчик спозиционирован в необходимой области дистальнее зоны интереса, выполняется моторизованное вытягивание катетера с постоянной скоростью. Ангиографическое положение датчика определяется прежде, чем начать вытягивание. После завершения первого выведения датчика, можно выполнить повторные исследования вручную для дополнительного изучения любых неопределенных областей или выполнить введение контрастного вещества для правильного позиционирования датчика. Несмотря на то, что определение ангиографических ориентиров является очень важным фактором, при этом не всегда удается достаточно точно идентифицировать зоны интереса (с целью сравнения измерений, сделанных до и после вмешательств на том же самом участке). Поэтому важно использовать особенности исследуемой артерии в качестве ориентиров области поражения. Чаще всего используемые особенности:

Состав бляшки, распространение и форма: в атеросклеротических бляшках достаточно часто определяется кальциноз (70%-80%), который всегда имеет характерное распределение и форму, отличающиеся в каждом конкретном случае, но легко идентифицируемые каждый раз при повторном ультразвуковом сканировании. Любая морфологическая характеристика бляшки или ее распределение в артериальной стенке, такое как трещины,

области эксцентричности или выраженного ремоделирования и т.д., могут служить ориентиром.

Артериальные ветви: отхождение ветви, проксимальной к исследуемой области, может являться четким ориентиром. В передней межжелудочковой артерии септальные ветви обычно имеют более резко выраженный и крутой угол отхождения (приблизительно 90°) (рис. 7), тогда как угол отхождения диагональных ветвей выражен в меньшей степени (рис. 8). Во время вытягивания датчика диагональные ветви сначала определяются как сосуды, параллельные передней межжелудочковой артерии, постепенно сближающиеся с ПМЖА до момента соединения. Огибающая артерия (рис. 9) содержит предсердные и краевые ветви (ветви тупого края). Первые, менее многочисленные, направлены к большой кардиальной вене, которая визуализируется как сосуд с большим просветом и тонкими стенками. Она часто не определяется из-за ограниченной глубины проникновения ультразвуковых волн. Краевые ветви большего калибра отходят от огибающей артерии напротив предсердных ветвей.

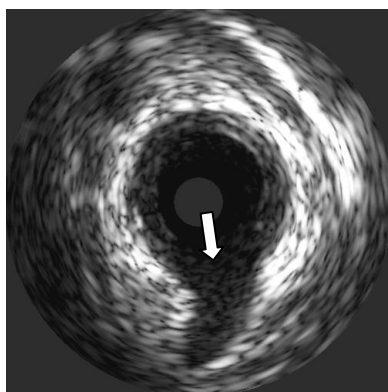


Рис. 7.
Септальная ветвь
указана стрелкой.

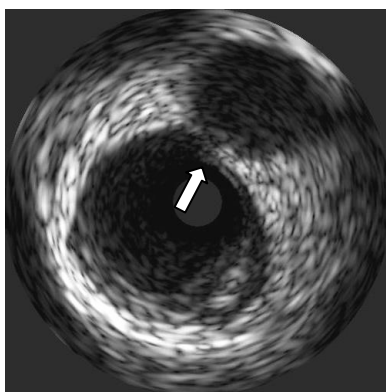


Рис. 8.
Диагональная ветвь
указана стрелкой.

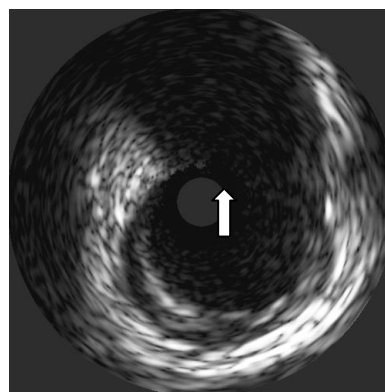


Рис. 9.
Огибающая артерия
указана стрелкой.

Также могут быть очень полезными для ориентировки в коронарных артериях периваскулярные структуры (см. ниже).

Если необходима большая точность в аксиальной проекции, особенно для последующего сравнения, лучше сделать, по крайней мере, одно ВСУЗИ на каждую съемку, которая будет изучена. Если скорость вытягивания постоянна, каждое изображение или структура становятся временной меткой.

Например, если съемка 30 изображений будет выполнена со скоростью 0.5 мм/с, то интервал между двумя изображениями составит 0.0167 мм и это означает, что ориентир в первом фрагменте коронарного сегмента (например, начало ветви) отстоит от последующего изображения на известное расстояние.

Вращательная ориентация относится к распределению структур (перикард, миокард, ветви, вены и т.д.) по окружности артерии, определяемой ультразвуковым сканером. Изображение на экране зависит от того, где находится произвольная точка отсчета. Поскольку эта точка выбирается случайным образом, местоположение диагональной ветви, например, может быть различным при каждом новом исследовании ВСУЗИ (в первый раз - на двенадцати часах, следующий раз – на шести). Для облегчения сравнения данных можно повернуть изображение с помощью электроники в желательном положении [23].

Качественный анализ изображений ВСУЗИ

При обследовании нормальной коронарной артерии с использованием внутрисосудистого ультразвука обычно наблюдается характерное трехслойное изображение стенки сосуда (рис. 10).

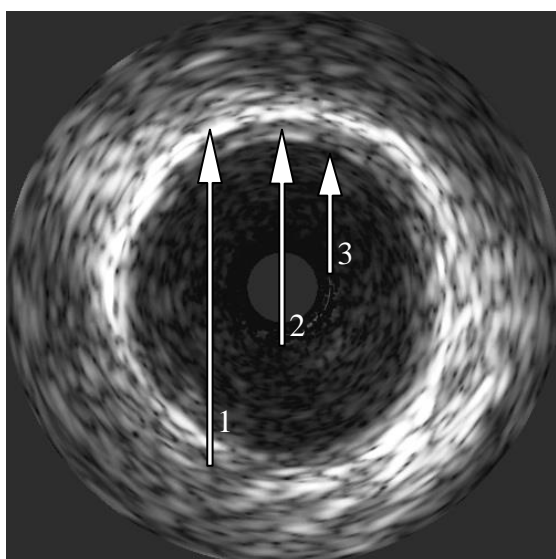


Рис. 10.
Трехслойный состав
стенки артерии по ВСУЗИ:
1. Адвентиция
2. Медиа
3. Интима

Это изображение - результат различия акустических свойств слоев артериальной стенки, приводящего к визуализации внутренней поверхности между двумя тканями при значительном изменении параметров эхосигнала. В различных исследованиях *in vitro* и *in vivo*, проведенных при помощи ультразвуковых методов диагностики коронарных артерий была установлена корреляция между изображениями, полученными при использовании этой диагностической методики и результатами гистологических исследований [24-27]. Из этих трех видимых слоев внутренний эхогенный слой изнутри связан с границей раздела между кровью в просвете сосуда и краем интимы, а снаружи - с внутренней эластической мембраной, которая является высокоэхогенной из-за высокого содержания эластических волокон. Наружный эхогенный слой изнутри связан с границей раздела между наружной эластической мембраной и адвентицией, внешняя граница не может быть определена, так как адвентиция неотличима от периадвентициальной ткани. Между этими двумя слоями находится медиа, состоящая в артериях мышечного типа, таких как коронарные и бедренные, главным образом из гладкомышечных клеток. Низкое содержание в ней эластина и коллагена определяет низкий уровень эхогенности. В артериях эластического типа в медиэ определяется большее количество эластических волокон, что затрудняет ее дифференцировку от интимы и адвентиции при использовании ВСУЗИ. Суммируя вышесказанное, можно сказать, что три слоя, наблюдаемые в ультразвуковых изображениях артерий мышечного типа, могли бы рассматриваться как соответствующие интима, медиэ и адвентиции.

В раннем возрасте интима тонкая и состоит из единственного слоя эндотелиальных клеток, покрывающих тонкий субэндотелиальный слой соединительной ткани. Следовательно, в 30%-40% нормальных коронарных артерий, особенно у молодых людей, осевое разрешение ультразвукового катетера не позволяет отличить тонкий слой интимы, поэтому трехслойный вид артериальной стенки теряется. С возрастом интима постепенно

утолщается, достигая приблизительно 220 мкм в возрасте 30 лет и 250 мкм в возрасте 40 лет. P. Fitzgerald [28] выполнил исследование 72 коронарных сегментов у 16 здоровых людей без анамнеза ишемической болезни сердца, используя ВСУЗИ и гистологический анализ. Эти сегменты были разделены на две группы в зависимости от того, присутствовало ли у них трехслойное изображение. У сегментов с трехслойным изображением была более толстая интима (243 ± 105 мкм и 112 ± 55 мкм) и принадлежала более возрастным пациентам (42.8 ± 9.8 и 27.1 ± 8.5 лет), пограничное значение между этими двумя группами было 178 мкм. Поэтому, наличие трехслойного изображения предполагает утолщение интимы, по крайней мере, до 178 мкм и чаще определяется у более возрастных пациентов.

В отличие от интимы, медия (средняя оболочка) утончается при прогрессировании атеросклероза при среднем значении толщины в пределах от 0.8 мм в неповрежденных коронарных сегментах до 0.3 мм в сегментах с наиболее тяжелым атеросклерозом [29]. Между значимостью поражения и толщиной медики наблюдается обратная зависимость. Это влияет на количественный анализ толщины бляшки при использовании интракоронарного ультразвука.

Просвет сосуда находится между стенкой сосуда и ультразвуковым датчиком. Обычно можно наблюдать изменяющуюся пятнистую структуру с низкой плотностью при непрерывном движении, являющуюся кровотоком в просвете сосуда. Интенсивность этого изображения увеличивается с увеличением частоты ультразвука и уменьшением скорости кровотока, как в случае стагнации кровотока при тяжелых поражениях. При этом затрудняется дифференцирование интимы, особенно в случае «мягких» бляшек. Тем не менее, даже в случаях выраженной стагнации, кровоток представлен мерцающим движущимся эхосигналом, что облегчает его дифференцировку. Введение контрастного вещества через проводниковый катетер может помочь в дифференциации интимы, гиперплазии или диссекции, если остаются сомнения.

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование - лучший диагностический метод для изучения поражения коронарных артерий *in vivo*, что продемонстрировали многочисленные исследования, сравнивающие томографические изображения, полученные с использованием ультразвука и гистологические данные [30, 31]. Когда началось исследование коронарных артерий при помощи ультразвуковых методов, первое, что было замечено, это диффузная природа атеросклероза. Фактически, в сегментах, считавшихся ангиографически «нормальными» и использовавшихся в качестве референсных по сравнению с пораженными сегментами, было обнаружено содержание значительного объема бляшки, где область сосуда, занимаемая бляшкой, в среднем составляла 51% [8]. В начальных стадиях атеросклеротического поражения утолщение интимы можно определить при помощи интракоронарного ультразвукового сканирования, но не с помощью ангиографии. Исследование этого фактора важно у пациентов определенных подгрупп, таких как больные с пересаженным сердцем или в исследованиях, изучающих прогрессию/регрессию атеросклероза. Поскольку при развитии атеросклеротической бляшки в коронарной артерии часто наблюдается адаптивное изменение или ремоделирование, которое влияет на размер сосуда, обычно с увеличением количества бляшки на стенках артерии размер сосуда увеличивается, чтобы сохранить размер просвета сосуда постоянным. Однако, при выраженных поражениях эта компенсация становится невозможной и размер просвета уменьшается, что обычно совпадает с объемом бляшки свыше 40% от площади сосуда [32-35]. Это явление известно как положительное ремоделирование и было впервые описано S. Glagov [33] в 1987 г. в исследовании образцов аутопсии. Однако последующие исследования с внутрисосудистым ультразвуковым сканированием [36, 37] показали, что ремоделирование может также быть отрицательным (меньшие размеры сосуда в областях с наибольшим накоплением бляшки или меньшим просветом относительно референсного

сегмента), способствуя сокращению просвета или даже нейтральным (без изменения в размере сосуда относительно «здоровых» сегментов).

Состав атеросклеротических бляшек

На более выраженных стадиях атеросклероза поражения морфологически более сложны и могут быть сгруппированы в три различных типа в зависимости от эхогенности преобладающих тканей в атеросклеротической бляшке.

Низкая эхогенность: Чтобы практически оценить эхогенность бляшки, она сравнивается с адвентициальной и периадвентициальной тканью (которые являются высокоэхогенными). Таким образом, этот тип поражения показывает меньшую эхогенность, чем адвентициальная и периадвентициальная ткань (рис. 11).

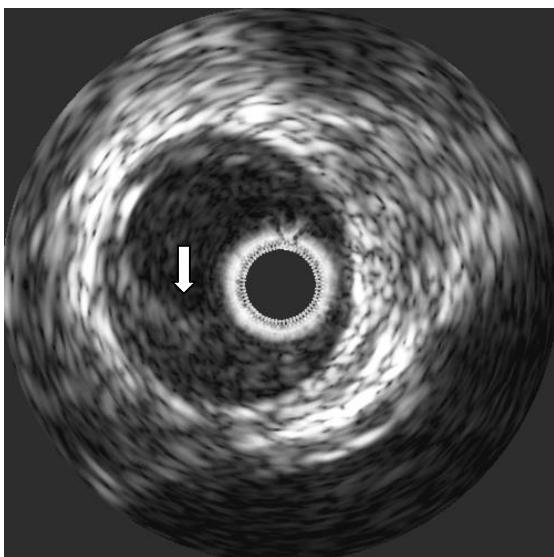


Рис. 11.
Атеросклеротическая бляшка
низкой эхогенности указана стрелкой.

С гистологической точки зрения преобладающие ткани в низкоэхогенных поражениях – это фиброзно-мышечные клеточные компоненты и жировые включения. Иногда в бляшке могут наблюдаться темные области (очень низкой плотности), которые соответствуют обширным включениям липидов с областями некротической дегенерации, покрытых тонкой фиброзной капсулой, не всегда определяемые с помощью ВСУЗИ. Когда жировые

отложения являются небольшими и многочисленными, они могут пройти незамеченными из-за ограниченного разрешения и динамического диапазона ультразвуковых волн. Этот тип поражения также известен как «мягкая» бляшка, так как она теоретически менее ригидная, чем «твердые» бляшки и имеет различную реакцию на проведение баллонной дилатации, стентирования или атерэктомии. Эта терминология, однако, неоднозначна, поскольку она не в состоянии точно отразить механические свойства бляшки. Много бляшек, определяемых как «мягкие», показали большую устойчивость к расширению (дилатации) баллоном [38]. Термин «мягкий» в настоящее время связывается с акустическим сигналом, возникающим вследствие низкого уровня эхогенности.

Высокая эхогенность: степень эхогенности равна или больше степени эхогенности адвентициальной ткани (рис. 12).

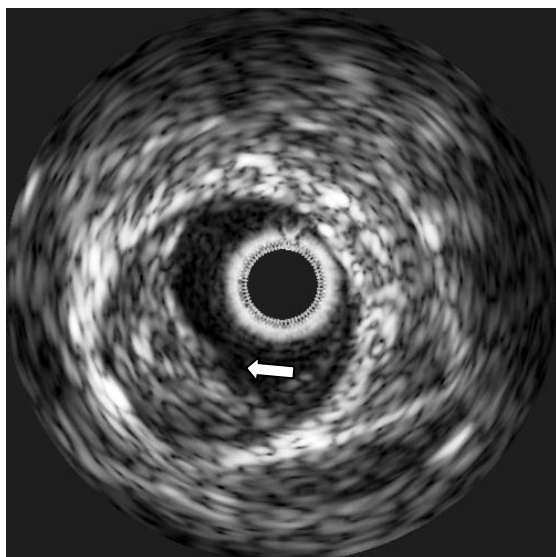


Рис. 12.
Атеросклеротическая бляшка
высокой эхогенности указана стрелкой.

Эти поражения содержат преимущественно плотную фиброзную ткань, которая проявляется в виде яркого, иногда пестрого гетерогенного эхо-сигнала. Эти бляшки также называют «твердыми» или фиброзными бляшками. Этот вид бляшки наиболее часто определяется при внутрисосудистых ультразвуковых исследованиях.

Высокая эхогенность с акустическим затенением: наличие акустического затенения с высокой степенью эхогенности (то есть, большей, чем у адвентиции) особенно показательно при наличии кальциноза (рис. 13).

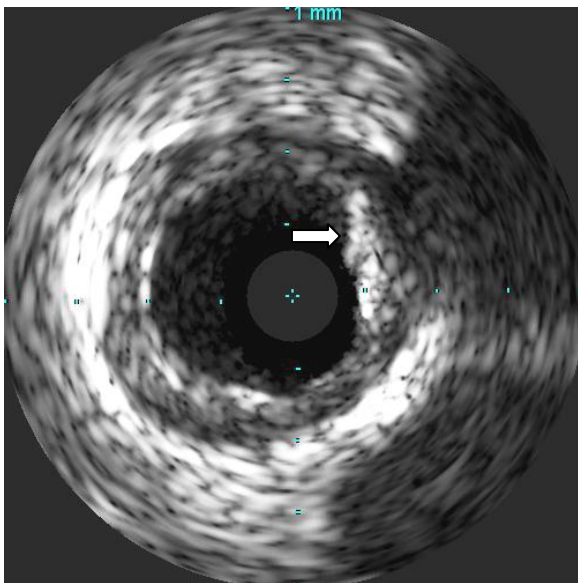


Рис. 13.
Атеросклеротическая бляшка
с включением кальция указана стрелкой.

Кальций препятствует распространению ультразвукового сигнала, что проявляется в виде теневой дорожки, препятствующей визуализации ткани, находящейся за участком кальциноза. При помощи ВСУЗИ невозможно определить толщину кальциноза. Кальциноз может вызвать эффект реверберации в результате колебания ультразвуковых волн между датчиком и краем кальциноза, инициируя концентрические структуры в воспроизводимом изображении. Изредка плотные фиброзные поражения могут отображаться ярким эхо-сигналом со значительным прогрессивным ослаблением эхо-сигнала и акустическим затенением, похожим на картину кальциноза. Ослабление сигнала будет зависеть от плотности и толщины фиброза и мощности ультразвукового датчика. Тем не менее, в кальцинированных участках потеря сигнала является резкой, не постепенной и, таким образом, присутствует отражение эхо-сигнала, что позволяет отличить его от акустической тени вследствие обширного фиброза.

Внутрисосудистый ультразвук оказался более чувствительным, чем ангиография в обнаружении кальциноза. При анализе ангиографических

данных пациентов, перенесших хирургические вмешательства, наличие участков кальциноза обнаружено в 10%-35% случаев, при ВСУЗИ таких пациентов было 70%-80 % [39, 40].

Разделение бляшек на эти три вышеупомянутые категории полезно с теоретической точки зрения, но практически большинство поражений состоит из различных компонентов.

Одно из главных ограничений ВСУЗИ - идентификация **тромбов**. При отражении ультразвуковых волн от тромба визуализируется картина гетерогенного изображения с яркими мелкими пятнами. Изредка в пределах тромба видны микроканалы и/или дольчатые изображения, выступающие в просвет. Эти особенности проявляются при «свежем» тромбе, особенно если определяется волнообразное движение во время систолы и диастолы, но некоторые из этих особенностей редко идентифицируются. У организованного, «старого» тромба есть особенности, очень похожие на особенности «мягкой» бляшки, что препятствует его дифференцированию. В некоторых случаях внутри бляшки определяются линейные или наслоенные изображения, соответствующие акустическому переотражению между тромбом и бляшкой, что предполагает наличие организованного тромба. Будущее развитие новых методик исследования ткани с использованием ультразвука может улучшить диагностику тромбоза.

Ультразвуковое сканирование позволило с большей точностью оценить определенные аспекты патологии бляшки, такие как **диссекции, разрывы** (изъязвления) или трещины по сравнению с ангиографией. Эти признаки чаще встречаются у пациентов с острым коронарным синдромом. Разрыв (трещина) бляшки – это термин, используемый в случае, когда разрыв перпендикулярен артериальным слоям, тогда как диссекция параллельна артериальной стенке. Диагноз разрыва (трещины) или диссекции основан на наблюдении за кровотоком в новом просвете сосуда, что часто требует дополнительной инъекции контрастного вещества для более четкого определения границ просвета. При диссекциях важно определить некие

особенности, которые определяют важную информацию об их значимости и последующем прогнозе:

1) **максимальная глубина**, классифицируемая как частичная/поверхностная (диссекция не достигает меди, часть (некоторое количество) бляшки остается между просветом и медией), или полная/глубокая (вовлечение меди);

2) **протяженность**, которая может быть вычислена при использовании моторизованного вытягивания ультразвукового катетера. Площадь диссекции может быть вычислена в градусах (до 360°) или квадрантах.

Эксцентричность

Интракоронарное ультразвуковое сканирование обеспечивает информацию не только об особенностях бляшки, но также и об ее расположении по окружности и вдоль оси сосуда. Эксцентричность бляшки - один из факторов, который может повлиять на краткосрочные и долгосрочные результаты ангиопластики, обуславливая используемое вмешательство (рис. 14).

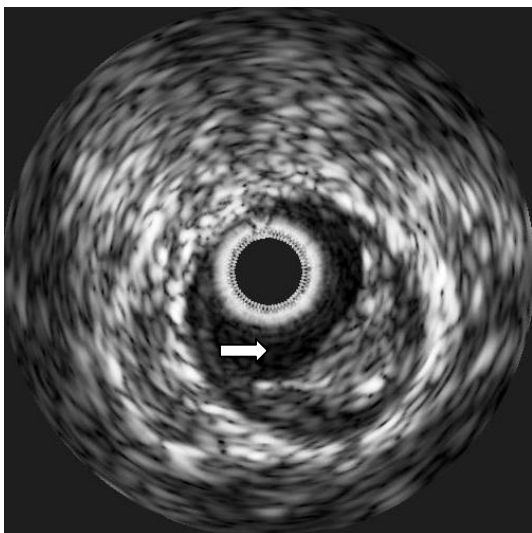


Рис. 14.
Эксцентрическая атеросклеротическая бляшка указана стрелкой.

Ангиография имеет ограниченное значение в оценке эксцентричности бляшки. В исследовании G. Mintz с соавт. [41] был выполнен анализ 1446 поражений у 1349 пациентов и проведено сравнение оценки эксцентричности

обеими методиками. По результатам ангиографии было определено, что 55% поражений были эксцентричными, в то время как данные внутрисосудистого ультразвука продемонстрировали, что при 45.6% поражений показатель эксцентricности был более 3.0 (максимальная толщина бляшки, разделенная на минимальную толщину). Соответствие составило только 53.8%.

Периваскулярные структуры

Ультразвуковое исследование позволяет визуализировать не только сосудистую стенку, но также и смежные структуры: кардиальные вены, перикард, миокард (рис. 15).

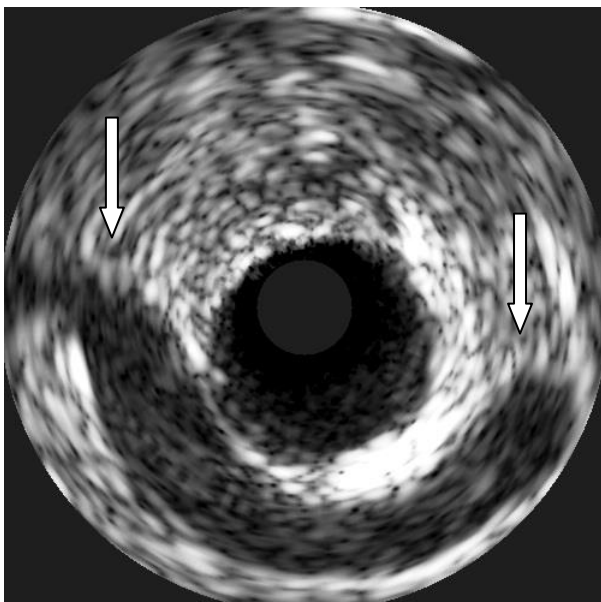


Рис. 15.
Кардиальная вена указана стрелками.

Определение положения периваскулярных структур помогает облегчить ориентацию в сосуде. Главные периваскулярные структуры, обнаруживаемые при использовании интракоронарного ультразвука:

В проксимальной части ствола левой коронарной артерии может быть замечено окружающее артерию пространство малой плотности, соответствующее поперечному синусу перикарда. Он сформирован из перикардиальной складки, которая идет от восходящей аорты и направляется к передней межжелудочковой артерии. Если катетер продвинуть дистально в проксимальные отделы передней межжелудочковой артерии, определяется

треугольник Brocq-Mouchet, то есть, перикардальное пространство, связанное с проксимальными отделами передней межжелудочковой артерии, проксимальными отделами огибающей артерии и ветвью передней межжелудочковой вены и большой кардиальной веной.

В средней трети передней межжелудочковой артерии можно увидеть перикард (с перикардальным пространством, которое обычно содержит жидкость), миокард и переднюю межжелудочковую кардиальную вену, которая в 90% случаев направляется влево от передней межжелудочковой артерии. Кардиальные вены характеризуются тонкими стенками, волнообразным движением и более плотной визуализацией крови из-за более низкой скорости. Из огибающей артерии определяется большая венозная структура, которая соответствует большой кардиальной вене и направляется выше артерии в 95% случаев.

Ветви, отходящие от этой вены, соответствуют краевым ветвям, а те, которые к ней приближаются, являются предсердными ветвями. В правой коронарной артерии наиболее интересная особенность – венозные структуры, которые окружают артерию и соответствуют передним кардиальным венам, пересекающим артерию и совпадающим с началом ветви острого края, кровоснабжающей правый желудочек. В дистальной части правой коронарной артерии до и после креста, малая кардиальная вена идет параллельно правой коронарной артерии и заднебоковым ветвям, тогда как средняя кардиальная вена идет параллельно задней межжелудочковой артерии.

Количественный анализ изображений ВСУЗИ

В настоящее время ВСУЗИ - непревзойденный метод исследования для точных прямых измерений площади просвета и диаметра сосуда [7, 27, 36, 42]. Эти параметры имеют важную клиническую значимость, так как исследования ВСУЗИ подтверждаются при изучении срезов сосудов и доказывают недооценку значимости стенозов при ангиографии [7, 27, 36,

42]. Ангиографически неизменный референсный сегмент артерии обычно оказывается вовлеченным в атероматозный процесс, кроме того, большинство поражений сопровождается ремоделированием, что также объясняет недооценку значимости поражения при коронарографии [7, 27, 36, 42]. Прямые измерения томографических изображений ВСУЗИ обеспечивают точное определение площади просвета коронарной артерии и для референсного сегмента и для зоны поражения [43]. Кроме того, может быть точно измерена длина поражения [44-45]. В 1999 г. в руководстве по коронарной ангиографии АСС/АНА [46] были разработаны рекомендации (класс Па) по использованию ВСУЗИ для оценки значимости поражения при неоднозначной ангиографической картине и положительной функциональной пробе (степень доказательности - С). Аналогичный класс рекомендаций Па был дан при исследовании субоптимальных ангиографических результатов после коронарных вмешательств [46].

Физиологические проявления коронарных поражений в значительной степени зависят от выраженности сужения просвета и длины поражения и в меньшей степени от объема бляшки [20, 21, 47, 48]. Прежде чем применять физиологические данные при сужении просвета сосуда, необходимо определиться о стандартизации терминологии ВСУЗИ. В руководстве, разработанном АСС относительно ВСУЗИ [20] термин «поражение» определен как наличие атеросклеротической бляшки в артерии в сравнении с референсным сегментом. Определение «стеноз» соответствует поражению, суживающему просвет по крайней мере на 50% от площади поперечного сечения референсного сегмента. Более значимый стеноз - это стеноз с наименьшим диаметром просвета. При этом зона максимального стеноза не обязательно соответствует зоне с максимальным количеством атероматозной массы [42]. «Минимальный диаметр просвета» - наиболее короткий диаметр, проходящий через центр просвета [20]. Кроме того, необходимо помнить, что измерения ВСУЗИ (как и при любой, основанной на ультразвуке технике) должны выполняться по границам тканей.

Соответственно, измерения диаметра просвета необходимо выполнять по границе между просветом сосуда и внутренней поверхности интимы [20]. Наконец, необходимо учитывать, что площадь просвета может изменяться во время сердечных сокращений и максимальная площадь просвета определяется в середину систолы [20, 21, 48]. Хотя эти изменения площади просвета и являются значимыми в неизмененных артериях (до 20%), данный феномен почти отсутствует в сегментах с выраженным поражением [49, 50].

Прямые измерения на томографических изображениях ВСУЗИ являются методом выбора для точного определения площади просвета коронарной артерии [7, 20, 21, 27, 36, 42, 47, 48]. Определяемая при ВСУЗИ минимальная площадь просвета обладает лучшей корреляцией с физиологическими проявлениями поражений коронарных артерий (используя в качестве референсного фракционный резерв кровотока) чем количественная ангиография [51, 52]. Измерение диаметров просвета также имеет важное диагностическое применение [20, 21, 48]. Сужение просвета может быть вычислено при стандартном планиметрическом измерении или при помощи сложных автоматических компьютерных алгоритмов [20, 21, 48, 53].

Измерения

В отличие от ангиографии количественный анализ с использованием ультразвука не требует рутинной калибровки. Калибровка выполняется автоматически и вычисляется на основании использования известной скорости распространения ультразвуковых волн в крови и стенке сосуда. При ультразвуковом исследовании существует специальная методика калибровки, обычно в форме сверхтонких перекрестий с помеченными на экране интервалами в миллиметрах между пунктами, что позволяет быстро выполнять любые измерения.

Поперечное сечение просвета в коронарной артерии изменяется на протяжении сердечного цикла, достигая своей максимальной площади в фазе систолы и минимальной площади в фазе диастолы кроме

интрамиокардиальных сегментов, поскольку в систолу артерия сдавливается снаружи [54]. Поперечное сечение просвета сосуда изменяется во время сердечного цикла примерно до 8% в нормальных коронарных артериях и в меньшей степени при наличии атеросклеротической бляшки в зависимости от ее толщины, состава и эксцентричности [55]. В то время как при ангиографии количественные измерения выполняются в конце диастолы, когда движение сердца и контрастного вещества минимально, ультразвуковые изображения оцениваются в конце систолы. В этой точке цикла размеры артерии больше и более точны, а движение катетера минимально, что помогает при интерпретации изображений. Кроме того, остаточные поражения после ангиопластики (диссекции, трещины, разрывы и т.д.) оказывают меньшее влияние на количественный анализ из-за растяжения сосуда.

Определение референсного сегмента

Чтобы оценить значимость коронарного поражения, оно должно быть сравнено со «здоровым» (референсным) сегментом, причем «здоровый» - является относительным термином, так как коронарное поражение часто оказывается более протяженным, чем кажется. Референсный сегмент - это сегмент с наибольшим внутрипросветным сечением вблизи поражения. Это не обязательно участок с наименьшим объемом бляшки. Диаметр и площадь поперечного сечения (ППС) референсного сегмента являются исследуемыми параметрами. Среди референсных сегментов можно выделить следующие:

Проксимальный референсный сегмент: участок с наибольшим внутрипросветным сечением, проксимальный по отношению к стенозу, но в том же сегменте (обычно в пределах 10 мм от стеноза без наличия крупных ветвей).

Дистальный референсный сегмент: участок с наибольшим внутрипросветным сечением, дистальный по отношению к стенозу, но в том же сегменте (обычно в пределах 10 мм от стеноза, без наличия ветвей).

Средний референсный сегмент: среднее значение внутрипросветных сечений проксимальных и дистальных участков референсных сегментов.

Измерение просвета сосуда

Чтобы измерить просвет сосуда, необходимо определить внутреннюю поверхность между кровью в просвете сосуда и интимой. Обычно не возникает проблем в определении этой внутренней поверхности, за исключением артериальных сегментов у здоровых молодых людей, у которых интима является очень тонкой (в этом случае используется мышечный слой) и в случаях очень мягких бляшек или неоинтимальной гиперплазии в стенке.

В случае измерений в сегментах, в которых образовалась диссекция после вмешательства, должно быть сделано уточнение относительно того, оценивают ли данные измерения только истинный просвет или также ложный просвет. Как только определен просвет сосуда, измеряются максимальный и минимальный диаметры. Во всех случаях измерения производятся относительно центра просвета, а не центра ультразвукового датчика (рис. 16).

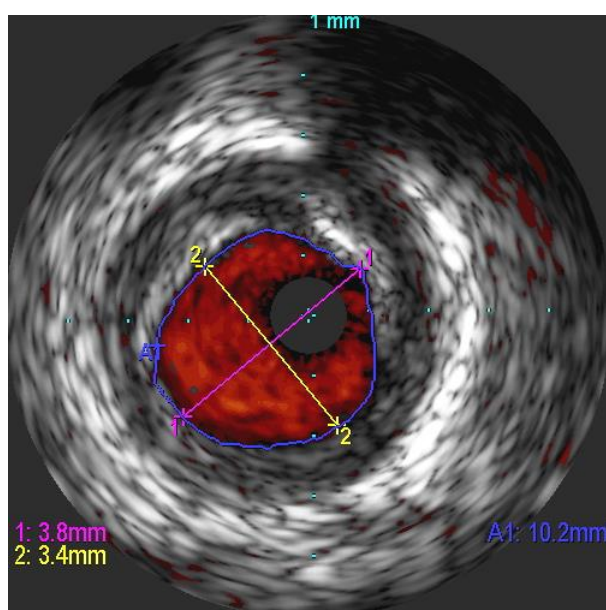


Рис. 16.
Темно-синим цветом обозначена граница просвета, фиолетовым цветом - максимальный диаметр просвета, желтым цветом – минимальный диаметр просвета.

Получаем следующие параметры:

- **Площадь поперечного сечения просвета:** область, ограниченная просветом.

- **Минимальный диаметр просвета:** самый короткий диаметр через центр просвета.

- **Максимальный диаметр просвета:** самый длинный диаметр через центр просвета.

- **Эксцентricность просвета:** (Максимальный диаметр просвета – Минимальный диаметр просвета) разделенный на Максимальный диаметр просвета.

- **Площадь стенозировавшего сегмента в процентах:** (Площадь поперечного сечения референсного просвета – Минимальная площадь поперечного сечения просвета) разделенная на Площадь поперечного сечения референсного просвета. Используемый референсный сегмент (проксимальный, дистальный, средний) должен быть указан.

Измерения сосуда

Истинный размер сосуда включает три артериальных слоя, но, как было упомянуто в начале этой главы, адвентиция неотличима от периадвентициальной ткани. Поэтому наружная граница сосуда выделяется по наружной части медики (наружная эластическая мембрана или НЭМ) (рис. 17).

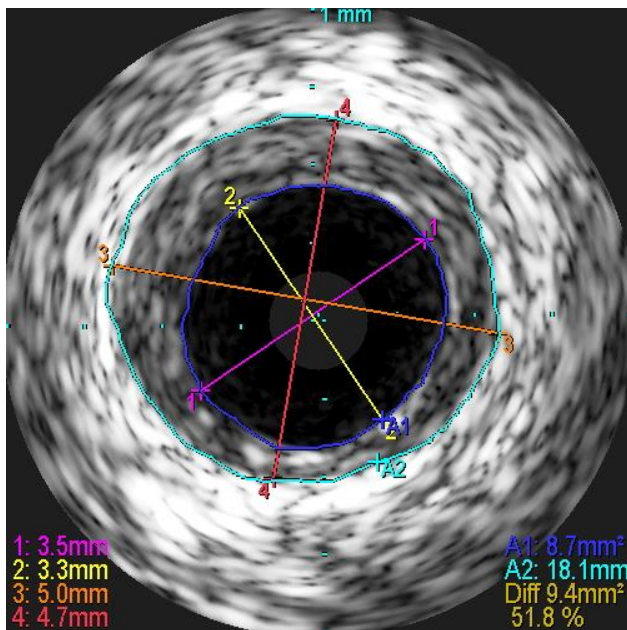


Рис. 17.
Бирюзовым цветом обозначена граница сосуда, коричневым цветом - максимальный диаметр сосуда, красным цветом – минимальный диаметр сосуда.

В любом случае, учитывая небольшую толщину адвентиции (300-500 мкм), ошибка относительно истинного размера сосуда незначительна. Вместо термина: «площадь поперечного сечения сосуда» рекомендуемым термином является «площадь поперечного сечения по наружной эластической мембране (ППС НЭМ)».

Существуют обстоятельства, которые ограничивают или препятствуют определению наружной эластической мембраны. В участках кальциноза, когда включения кальция и его акустическая тень покрывают меньше чем 90° (1 квадрант), край просвета может экстраполироваться, хотя точность измерения и воспроизводимость будут снижены. Если акустическое затенение включает больше 90° окружности, измерение не может быть выполнено (рис. 18).

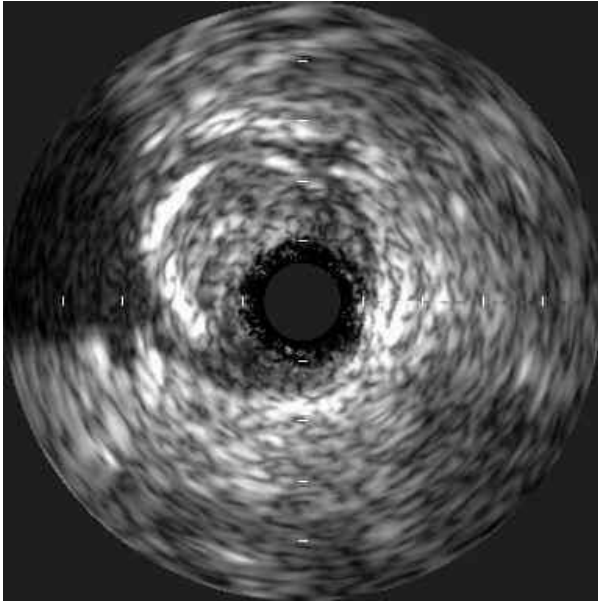


Рис. 18.
На 9 часах определяется арка
кальциноза более 110° .

То же самое правило относится к некоторым стентам, которые ограничивают видимость сосуда или, когда изображение сосуда деформировано артефактами или искажениями.

Если определены максимальные и минимальные диаметры по наружной эластической мембране, измерения должны пересекать геометрический центр сосуда.

Измерения бляшки

ВСУЗИ не может определить истинную гистологию бляшки, так как внутренняя эластическая мембрана плохо разграничена по нескольким причинам. Во-первых, хотя внутренняя эластическая мембрана состоит из экзогенной эластической ткани (эластических волокон), фиброзные изменения во внутренней трети медики уменьшают различия в акустическом сигнале между смежными слоями. Во-вторых, переход ультразвуковых сигналов от области высокой эхогенности (интима/бляшка) к области низкой эхогенности (медия) вызывает эффект «расплывчатости», при котором сигнал рассеян и медия кажется более тонкой. По этой причине количественный анализ бляшки включает анализ медики как анализ комплекса «бляшка плюс медия». Это измерение показало хорошую корреляцию с гистологическими

измерениями [56]. Следовательно, когда говорится о бляшке, это понимается как бляшка + медия (расстояние между внутренним краем интимы и наружной эластической мембраной).

Главные оцениваемые параметры бляшки:

- **Площадь бляшки:** площадь сечения сосуда минус площадь сечения просвета;

- **Максимальная толщина бляшки:** часть бляшки, соответствующая самому большому расстоянию между внутренним краем интимы и наружной эластической мембраной;

- **Минимальная толщина бляшки:** часть бляшки, соответствующая самому короткому расстоянию между внутренним краем интимы и наружной эластической мембраной;

- **Эксцентricность бляшки:** (Максимальная толщина бляшки - Минимальная толщина бляшки) разделенная на Максимальную толщину бляшки. Бывает, что эксцентricность бляшки оценивается путем деления Максимальной толщины бляшки на Минимальную толщину бляшки.

- **Объем бляшки:** Площадь бляшки делится на Площадь сосуда. Это представляет собой часть сосуда (в ППС), занятую атеромой бляшки, не учитывая влияния, которое она оказывает на просвет. Площадь стенозированного сегмента в процентах оценивает влияние бляшки на просвет относительно референсного сегмента и эквивалентна ангиографии. Этот параметр также известен как объем атеромы.

Измерения кальциноза

Качественная оценка кальциноза определяется его местоположением:

- **Поверхностный кальциноз:** внутренний край кальциноза расположен в пределах 50% наиболее близкой к просвету сосуда части бляшки.

- **Глубокий кальциноз:** внутренний край кальциноза расположен в 50% от наиболее удаленного от просвета сосуда части бляшки.

Параметры, чаще всего используемые для количественного определения кальциноза:

- Арка кальциноза, в градусах: Измеряется с использованием электронного транспортера, центрируемого в просвете сосуда. Этот параметр отражает вовлечение сосудистой стенки. Полуколичественная оценка включает определение распространения кальциноза по окружности сосудистой стенки в квадрантах (1 - 4) (рис. 17). Зачастую определяются точечные включения кальциноза, не образующие арку (рис. 19).

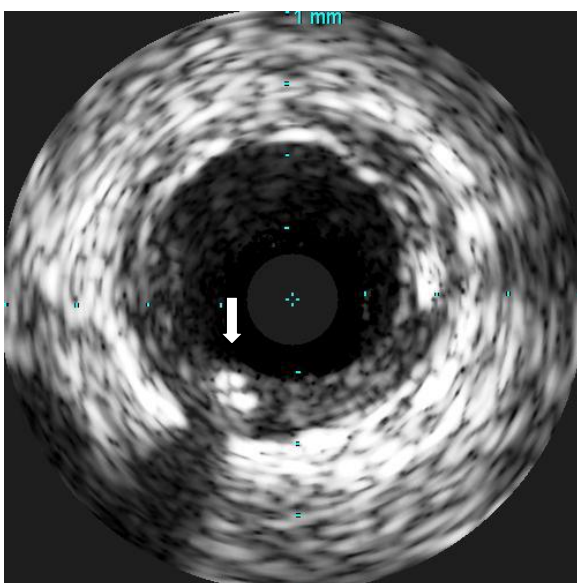


Рис. 19.
Локальный кальциноз указан стрелкой.

- Протяженность кальциноза: Если использовалось моторизованное вытягивание датчика, можно оценить протяженность зоны кальциноза.

Оценка ремоделирования

Чтобы описать ремоделирование, используется следующий показатель: Площадь поперечного сечения по наружной эластической мембране (в пораженном сегменте) разделенная на Площадь поперечного сечения по наружной эластической мембране (в референсном сегменте) (без наличия крупных боковых ветвей). Если этот показатель > 1 , ремоделирование положительное, если < 1 - отрицательное. Однако, этот показатель обеспечивает только относительную оценку ремоделирования, так как в

самом референсном сегменте может быть ремоделирование. Прямое свидетельство ремоделирования может быть получено только при последовательных исследованиях.

Ограничения и артефакты ВСУЗИ

Ограничения

Хотя ВСУЗИ в настоящее время является самым точным инструментарием для измерения площади просвета сосуда, у этой техники также есть некоторые ограничения [20, 21, 43, 48]. В некоторых случаях при ВСУЗИ существует тенденция к завышению площади просвета. Неоднородные искажения при вращении - типичные артефакты для механических датчиков - результат неравномерного вращения датчика из-за трения. Данный тип искажений приводит к артефактам на изображениях, проявляющихся растянутыми и уплотненными секторами, которые могут исказить размер просвета. Колебания датчика производят кольцевые артефакты, которые затеняют близлежащую область и могут показывать акустический размер катетера больше его физических параметров. Хотя катетеры в настоящее время значительно уменьшились в размерах эти искажения все еще представляют проблему при изучении значимых стенозов [57, 58]. Однако, это не проблема в артериях среднего и большого размеров, где заклинивание катетера всегда указывает на значимый стеноз [43]. Наконец, положение катетера под углом к оси артерии может привести к геометрическим искажениям формы сосуда и возможной переоценке площади просвета [59]. Хотя это может привести к некорректным измерениям в референсном сегменте, на измерения в стенозированной зоне данные искажения не влияют. Необходима тщательная оценка смещения изображения, особенно при изучении артерий небольшого диаметра или в зоне стеноза при ручном вытягивании катетера. Наконец, недостаточное качество изображения может стать причиной недооценки минимальной области просвета и значимости поражения [20, 21, 43, 48].

С практической точки зрения определение просвета можно облегчить, наблюдая за движением частиц, что характерно для кровотока [48]. В случаях со сложной формой просвета (например, после вмешательств), болюсное введение контрастного вещества или физиологического раствора может помочь определить границы при отображении в реальном времени, хотя окончательные измерения не должны выполняться таким способом [48]. Наконец, особая анатомическая зона – ствол левой коронарной артерии. Этот сегмент представляет особую сложность при ангиографическом исследовании [5, 7, 60]. Однако, исследование поражений ствола ЛКА при помощи ВСУЗИ также заслуживает особого внимания. Особенно трудно избежать эксцентричного положения катетера у некоторых пациентов, что вызывает эллиптические искажения конфигурации просвета. Примеры артефактов неравномерного движения также достаточно часто встречаются при исследовании этой области. Также необходимо следить за тем, чтобы оценить ствол ЛКА на всем протяжении до места его отхождения от аорты. Особое внимание необходимо уделять предотвращению потенциальных ишемических последствий длительного ВСУЗИ при исследовании ствола левой коронарной артерии.

Хотя ВСУЗИ точно определяет толщину, площадь и эхогенность структур стенки сосуда, оно не может обеспечить гистологическую оценку. Это связано с тем, что у различных тканей могут быть сходные акустические свойства.

Размер ультразвуковых катетеров, несмотря на уменьшение приблизительно до 1 мм, достигнутое в последние годы, все еще является важным ограничением для исследования тяжелых поражений. Это означает, что просвет и бляшка не могут быть соответствующим образом количественно определены на участке поражения.

Артефакты

Неоднородное искажение при вращении (НИВ)

Этот артефакт уникален для механических датчиков [61] и является результатом механического влияния приводящего кабеля, который вращает датчик. Это может происходить по различным причинам, включая: резкие изгибы в коронарной артерии, чрезмерное затягивание гемостатического клапана, скручивание проводникового катетера, или при исследовании в сосудах малого диаметра, и т.д. В чрезвычайных ситуациях приводящий кабель может даже сломаться. ВСУЗИ показывает искажение изображения сосуда из-за колебаний в частоте вращения. Когда НИВ визуально очевиден, степень искажения может быть значительной (артефакт $> 90^\circ$) и измерения ненадежны.

Артефакты движения

Встречаются, когда положение катетера внутри коронарной артерии непостоянно из-за движения артерии во время систолы и диастолы. Если артерия сдвигается до момента окончательного получения изображения, это может вызвать циклическую деформацию изображения. При этом невозможно точно оценить феномены, которые зависят от сердечного цикла (эластичность, артериальная пульсация) и выполнить продольную реконструкцию коронарной артерии.

Артефакты в зоне непосредственной близости к катетеру

Артефакты в зоне непосредственной близости к катетеру встречаются в области, близкой к ультразвуковому датчику. Наиболее распространенным среди них является образование множественных кольцевых структур, состоящих из ореолов переменной толщины, окружающих катетер, иногда напоминая слои лука. Эти кольца вызваны акустическими колебаниями, которые затеняют область, смежную с датчиком, приводя к увеличению акустического размера катетера по сравнению с его физическим размером.

Выраженность артефакта может быть снижена в механических датчиках путем уменьшения проксимального усиления (манипулируя компенсацией усиления по времени, или TGC), а в датчиках с неподвижным приемопередатчиком - при использовании цифровой субтракции и референсной маски. В обоих случаях чрезмерное сокращение данного эффекта может уменьшить детализацию в области, близкой к катетеру, что может быть важно в определенных ситуациях (выраженные мягкие поражения, небольшой сосуд, и т.д.).

Артефакты при неадекватном положении датчика

Чтобы достигнуть оптимального изображения при помощи ультразвука, датчик должен быть помещен в центр просвета сосуда, параллельно к оси артерии. Если катетер лежит под углом в просвете, получается эллиптическое изображение сосуда, приводящее к переоценке артериальных размеров и потере качества изображения. Последний феномен проявляется в связи с зависимостью амплитуды отраженного сигнала от угла падения ультразвукового сигнала, причем максимальная амплитуда достигается при угле падения 90° (катетер лежит коаксиально в просвете сосуда). Проблемы выравнивания менее важны в коронарных артериях, чем в других сосудах, так как чаще эта проблема встречается в больших сосудах.

Безопасность внутрисосудистого ультразвукового исследования

Потенциальное ограничение на использование внутрисосудистого ультразвука - возможность осложнений, связанных с этой диагностической методикой. Уровень осложнений, описанных в литературе, является низким, при этом самым частым является спазм коронарной артерии [62-65]. В самом большом опубликованном исследовании (2207 пациентов) в 28 центрах США [63] суммарный процент осложнений с определенной или вероятной причиной использования внутрисосудистого ультразвука составлял 3.9%:

- 2.9% спазм (обратимый введением нитроглицерина),
- 0.7% других связанных с процедурой причин (диссекция, острая окклюзия, эмболия или тромб),
- 0.3% больших осложнений (нефатальный ОИМ или необходимость срочной коронарной хирургии).

Частота осложнений была значительно выше у больных с острым коронарным синдромом и у больных, подвергнутых вмешательствам. В европейском регистре [62] были оценены ретроспективные данные из 12 центров и 718 исследований. Полный уровень осложнений составлял 1.1% (8 случаев) с преходящим коронарным спазмом, являющимся самым частым осложнением (4 коронарных спазма, 2 возможных диссекции и 2 захвата проводником). Все эти осложнения были устранены без дальнейших последствий.

В исследовании R. Lopez-Palop с соавт. [64] оценивали ретроспективные данные по осложнениям, которые встречались в течение первых 18 месяцев регулярного использования ВСУЗИ. За этот период были изучены 239 сосудов в 209 процедурах (74% из них закончились выполнением ангиопластики или стентирования). Больших неблагоприятных событий не было, у 3 пациентов (1.4%) были отмечены незначительные осложнения: 1 острая окклюзия, устраненная при помощи ЧКВ, 1 желудочковая фибрилляция без последствий и один коронарный спазм, устраненный введением нитроглицерина. В отличие от вышеупомянутых американских и европейских исследований, все пациенты лечились внутривенным введением гепарина и интракоронарным введением нитроглицерина.

Трехмерная реконструкция

Обычное ВСУЗИ обеспечивает лишь плоскую картину, которая отображает томографический срез коронарного сосуда, поэтому существует нехватка продольной визуализации исследуемого коронарного сегмента. Кроме того, количественный анализ на изображениях ВСУЗИ занимает

относительно много времени и является частично субъективным. Эти ограничения могут быть преодолены только при помощи трехмерной (3D) реконструкции последовательных изображений ВСУЗИ, полученных с известным временным интервалом [45, 66-69]. Трехмерные системы ВСУЗИ первоначально использовались для визуальной оценки конфигурации бляшек, диссекций, стентов и выполнения основных измерений. В последствии продольная визуализация всего коронарного сегмента была интегрирована в стандартные системы ВСУЗИ. Продольная реконструкция позволяет обеспечить более детализированное понимание сложной архитектуры бляшки и облегчает оценку данных ультразвукового исследования [70]. Все коммерчески доступные трехмерные системы ВСУЗИ обеспечивают только спрямленные трехмерные и продольные реконструкции, в то время как сложные трехмерные системы могут использоваться для получения геометрически правильных пространственных трехмерных реконструкций [70-72].

Параллельно с прогрессированием количественных ангиографических методик, которые начались с исследования ручным штангенциркулем и, в конечном счете, привели к развитию компьютеризованных методов, были разработаны специализированные системы для количественного трехмерного анализа ВСУЗИ [66, 73-75]. Эти методики сокращают время анализа и субъективность мануального определения границы [76], а также дают возможность выполнять тщательную оценку и точное количественное исследование представляющих интерес коронарных сегментов, используя компьютерные алгоритмы для определения сосудистых структур.

Изображения ВСУЗИ для трехмерного анализа должны быть получены во время моторизованного выведения датчика [22, 66, 70] с одинаковой скоростью или при использовании синхронизации с ЭКГ. Осуществление выборки изображения и оцифровка могут быть выполнены он-лайн или офф-лайн по заранее определенному коэффициенту оцифровки изображения или при синхронизации с ЭКГ-сигналом. Для любого количественного анализа

изображения должны быть сегментированы. Этот шаг идентифицирует представляющие интерес структуры путем наложения специализированных алгоритмов, которые дифференцируют поток крови (просвет), стенку сосуда и адвентицию. На качество реконструкции и точность комплексного количественного анализа сильно влияют характеристики применяемого алгоритма: метод «акустического количественного анализа» использует алгоритм статистического распознавания образов [77, 78], в то время как «система определения контура» [66, 73-75] применяет алгоритм минимальных значений для определения просвета и наружной границы сосуда (наружная эластическая мембрана, НЭМ). Для придания реконструированным изображениям пространственного вида при показе на экране компьютера могут применяться определенные затеняющие методы и специальный рендеринг [70], но в настоящее время продольная реконструкция - наиболее важный вид обработки изображения.

Во время сердечного цикла положение ультразвукового катетера может меняться в пределах просвета. Поэтому, полученные ультразвуковые изображения во время моторизованного вытягивания могут при продольной реконструкции дать пилообразные артефакты, которые препятствуют визуальной интерпретации и компьютеризованному выявлению границ [70]. Кроме того, продольное движение катетера может привести к погрешностям в измерениях. И механические и электронные датчики могут перемещаться до 5 мм в интервале между концом диастолы и началом систолы, что может ухудшить количественную оценку малых структур сосуда. Точное определение краев стента также может быть затруднительным.

Получение изображения с ЭКГ синхронизацией (во время непрерывного или синхронизированного с ЭКГ пошагового моторизованного вытягивания) может помочь предотвратить появление таких артефактов [22, 79]. Используя динамическую трехмерную систему реконструкции, первоначально разработанную для трехмерной реконструкции эхокардиографических изображений, артериальный сегмент может динамически отображаться на

дисплее, показывая движение во время всего сердечного цикла. Возможность выполнения ЭКГ-синхронизированного вытягивания на людях *in vivo* была продемонстрирована на 30 коронарных артериях [80]; получение такого изображения было успешно выполнено в пределах приблизительно 4 ± 1.5 минуты без негативных последствий. Оказалось возможным даже применение систем он-лайн выявления ультразвукового контура при получении ЭКГ-синхронизированных изображений [79]. Однако, этот подход требует закупки дополнительного технического оборудования, обучения специалистов и затраты значительно большего времени на процедуру (для подготовки технической установки и получения изображений). Из-за этих ограничений, которые препятствуют общему применению, данный интересный технический подход был применен только в рамках некоторых сложных научных исследований.

Динамическая трехмерная система реконструкции на основании ЭКГ синхронизации может служить альтернативой золотому стандарту ВСУЗИ [22]. При этом методе можно выбрать срезы сосуда в одну и ту же фазу сердечного цикла (post hoc ЭКГ-синхронизированная выборка), если сигнал ЭКГ сохраняется вместе с данными ВСУЗИ. Однако, при этом образуются относительно широкие промежутки между срезами при скоростях вытягивания датчика от 0.5 до 1 мм/сек, в то время как получение изображений с динамической трехмерной системой реконструкции и при скорости вытягивания 0.2 мм/сек позволяет выполнить полное сканирование коронарного сосуда (ценой намного более длительного времени получения изображения).

Количественный трехмерный коронарный ультразвук

Мануальный анализ ультразвуковых изображений, особенно при длительном вытягивании, является утомительным, отнимающим много времени и имеет высокую вариабельность у одного и того же и разных исследователей [76]. Чтобы преодолеть эти проблемы, были разработаны различные (полу-) автоматические методы.

Автоматизированный анализ ультразвуковых изображений - достаточно трудоемкая задача, вызванная низким разрешением изображения, неоднородной яркостью и контрастностью, высокими шумами и артефактами изображения, такими как теневые области за кальцинированными бляшками, артефакты проводника и выпадающие участки [81]. Полностью автоматизированная сегментация, как правило, является компромиссом между точностью и стабильностью, при котором более высокая чувствительность алгоритма увеличивает риск ошибки сегментации [73]. Развитие техники для автоматизированного анализа двухмерных ультразвуковых изображений началось в 90-х годах XX века. В большинстве случаев однокадровые двухмерные методы стали основой более сложных трехмерных и четырехмерных методов анализа ВСУЗИ. Несколько методов было разработано на основе определения порога, статистического распознавания образов и адаптивных активных контурных моделей [82, 83]. Большинство успешных техник основано на методах определения контура, используя методики минимального алгоритма значений в интересующей области, который определяется или вручную, или контурами, найденными в смежных срезах, или в продольных реконструкциях [66, 73, 84, 85]. Последний метод используется в нескольких коммерчески доступных пакетах программного обеспечения для анализа изображений ВСУЗИ.

Компьютерное определение границ в основном использует следующие методы: сначала в компьютерную память заносятся индивидуальные срезы. Источник изображений может быть аналоговым (с видеомэгнитофона или аппарата ВСУЗИ) или цифровым, таким как жесткий диск или CD-R. Для аналогового сигнала необходимо наличие видеоустройства. Качество изображения ухудшается, если изображения хранятся в аналоговом виде на видеозаписи, даже в случае формата S-VHS.

Следующим этапом стало создание продольных срезов – 2, 8 или 16 и, как результат, появилась линейная реконструкция сегмента сосуда. Так как продольная реконструкция может содержать много артефактов, например,

из-за сокращения сердца, продольные изображения используются не в целях количественных измерений, а оценки контуров. Чтобы расширить возможности количественного анализа, пользователь может идентифицировать интересующий сегмент (например, стент) и референсный проксимальный и дистальный сегменты (например, для исследования сосудистого ремоделирования).

Затем контуры сосуда определяются на продольных реконструкциях, используя алгоритм минимальных значений. Это - динамическая программная методика, которая обеспечивает нахождение оптимального решения при условии, что интересующая область была выбрана правильно. Динамические программные методы широко использовались в области обработки медицинских изображений, в частности, для определения контура в ультразвуковых исследованиях, так как они являются устойчивыми в условиях большого количества шумов. Метод основан на определении краев изображения (для выявления просвета), которые оцениваются для каждой индивидуальной точки в интересующей области.

Затем контуры переносятся в поперечные срезы, где они становятся направляющими точками для интересующей области при определении поперечных контуров. Определение границ сосуда, просвета и стента основано на тех же самых принципах, что и продольная реконструкция. Однако для оценки поперечного среза, изображения преобразуются в осевую проекцию, которая является фактически нативным форматом изображений ВСУЗИ. Заключительные контуры опять преобразуются в нормальное изображение. Сосуд, стент и параметры просвета могут быть определены для каждого индивидуального среза, основываясь на данных контуров поперечных срезов. Могут быть получены также значение площади поперечного сечения, средних диаметров, данные о симметричности и различные другие производные параметры [48], которые были недавно предложены.

После определения всех контуров в интересующем сегменте могут быть определены объемные параметры с использованием информации относительно толщины среза. Для объемных измерений используется правило Симпсона. Кроме того, другие измерения длины могут быть выполнены сходным с измерением длины стента образом. Толщина слоя (мм) может легко быть вычислена путем деления скорости вытягивания (мм/с) на количество кадров в секунду.

Клиническое применение

Распространение атеросклеротической бляшки и размеры как просвета, так и сосуда могут быть исследованы при помощи ВСУЗИ на протяжении всего коронарного сегмента. Соответственно, сосудистое ремоделирование может быть изучено путем сравнения поражения с размерами референсного сосуда [86]. Предшествующие исследования ВСУЗИ продемонстрировали, что многие выраженные коронарные поражения отражают процесс адаптивного ремоделирования (компенсаторное сосудистое расширение при увеличении объема бляшки), в то время как другие поражения не показывают или почти не показывают компенсаторного расширения (или даже определяется так называемое «сокращение») [87-89]. Определение границы с помощью компьютера, используя трехмерные серии изображений ВСУЗИ, является самым точным методом для оценки прогрессии и регрессии атеросклероза, чрескожных коронарных вмешательств и фармакологических вмешательств (медикаментозной терапии) при помощи ультразвуковых исследований [90].

Существуют также различные клинические варианты, когда продольная реконструкция и/или компьютеризованные измерения могут быть клинически полезными. Информация относительно протяженности диссекции и, следовательно, длины стента, необходимого для ее закрытия, может быть получена из анализа данных о времени моторизованного вытягивания катетера. Системы для трехмерной реконструкции и

количественного анализа изображений ВСУЗИ, как более изящная альтернатива, позволяют проводить непосредственное измерение длины лоскута интимы при продольной реконструкции [70].

Трехмерное исследование коронарного сегмента до вмешательства обеспечивает понимание взаимоотношения между бляшкой и боковыми ветвями, что может позволить адекватно подобрать стент по диаметру и длине. Пространственная геометрия коронарных стентов может быть точно просчитана, а автоматизированное измерение площади внутри стента способствует определению недостаточного раскрытия стента, поскольку площадь просвета внутри стента при моторизованном вытягивании является равномерной, что часто трудно различимо при обычном использовании ВСУЗИ [79]. Объемная оценка при помощи ультразвуковой методики до и после атерэктомии может использоваться как в целях получения надежного количественного анализа об удалении бляшки [88], так и о расширении просвета и, таким образом, эффективности выполненного вмешательства. Однако, в настоящее время этот подход, который может также использоваться для оценки последующего 6-месячного результата чрескожных коронарных вмешательств, главным образом сводится к применению в лабораторной деятельности при клинических исследованиях и/или в научно-исследовательской деятельности.

Виртуальная гистология

Спектральный анализ полученных при ВСУЗИ радиочастотных данных (РЧ) позволяет выполнить более детальный анализ компонентов бляшки и морфологическую оценку. Предварительные исследования *in vitro* выявили четыре типа отраженных сигналов, соответствующих гистологическим компонентам бляшки по результатам спектрального анализа РЧ данных. Различным компонентам (фиброзный, фибро-липидный, некротическое ядро и кальциноз) была присвоена цветная кодировка. Различные ткани коронарных артерий были восстановлены на основании РЧ данных при

использовании программного обеспечения HistologyTM с возможностью обработки в режиме реального времени. ВСУЗИ с виртуальной гистологией (ВГ) обеспечивает возможность обнаружить поражения высокого риска и предоставляет новый способ проникновения в патофизиологические особенности поражений коронарной артерии, позволяет произвести дифференцирование различных типов поражений, основываясь на патогистологической информации. Количественный гистологический анализ коронарного атеросклероза *in vivo* может обеспечить лучшую стратификацию лечения пациентов с поражением коронарных артерий.

Учитывая ограничения при серошкальном изображении ВСУЗИ, была признана важность обработки отраженного РЧ-сигнала для обеспечения возможности определения компонентного состава бляшки. Спектральный анализ РЧ-сигналов обеспечивает более детальную оценку пораженной области. Предшествующие исследования с анализом частоты отраженного сигнала продемонстрировали возможность дифференцировки между различными тканями *in vitro* [91].

В первых исследованиях были найдены удельные спектральные параметры для определенных типов тканей после обработки данных, полученных от датчика с частотой 10 МГц при помощи спектрального анализа с быстрым преобразованием Фурье [92]. Последующие исследования, использующие датчики с более высокими частотами [93, 94] подтвердили возможность спектрального разделения различных тканей сосудистой стенки. А. Naig с соавт. [95] смогли также подтвердить превосходство ауторегрессивного анализа по сравнению с классическим преобразованием Фурье для определения состава бляшки. В коронарной артерии может быть четко идентифицировано четыре главных компонента атеросклеротической бляшки (фиброзный, фибро-липидный, некротическое ядро и кальциноз). В этом исследовании была продемонстрирована способность РЧ-анализа по оценке нестабильности бляшки [95].

В традиционных серошкальных ВСУЗИ амплитуда эхосигнала используется для интерпретации данных с достаточно трудной дифференциацией оттенков серого. Характеристика ткани не представлена. В дополнение к серой шкале обычного ВСУЗИ, специальное программное обеспечение ВСУЗИ с ВГ позволяет обеспечить автоматизированное определение границы контура по оценке просвета и границы адвентиции техникой спектрального анализа. После планиметрии выполняется классификация ткани для атеросклеротической бляшки. ВСУЗИ с ВГ выполняется по обычной схеме во время вытягивания ВСУЗИ катетера и с использованием специального аппарата. РЧ данные фиксируются одновременно с серошкальным ВСУЗИ в режиме реального времени.

У всех катетеров ВСУЗИ существует вариабельность выходной мощности и чувствительности. Поэтому все усилия по стандартизации определения границ и характеристики тканей на серошкальном ВСУЗИ не были успешны. ВСУЗИ с ВГ используют необработанный сигнал РЧ и сложную автоматическую градуировочную технологию (деконволюция), нормализующую параметры для всех применяемых катетеров на любом аппарате, что позволяет получать стандартизированное изображение и выполнять интерпретацию характеристик тканей.

Основываясь на анализе *in vitro*, было проведено сравнение ВСУЗИ РЧ данных и результатов гистопатологических исследований. Каждому типу ткани соответствовала определенная частота отраженного ультразвука. По кривой распределения частот были выделены четыре основных типа тканей с приблизительной прогностической точностью, соответственно: 93.4% - для фиброзного компонента, 94.6% для фибро-липидного, 95.1% для некротического ядра и 96.8% для зоны кальциноза.

Фиброзной ткани был присвоен темно-зеленый цвет. Эта ткань характеризуется переплетением волокон коллагена с небольшими включениями липидного компонента и отсутствием макрофагов, представляющих воспалительную реакцию.

Фибро-липидная ткань представлена светло-зеленым цветом. В этой ткани определяются неплотно упакованные волокна коллагена и накопление липидов. Некротическая ткань отсутствует. Может определяться небольшое количество холестерина зерен. Большие области фибро-липидной ткани сохраняют матрицу.

Некротическое ядро идентифицируется как ткань красного цвета. Она характеризуется наличием большого количества липидов с многочисленными остатками некротизированных клеток, разрушенных лимфоцитов и пенистых клеток. Отсутствуют или обнаруживаются в минимальных количествах волокна коллагена, клеточный матрикс не организован, механическая стабильность небольшая.

Микрокальциноз часто является побочным продуктом погибших клеток или следствием кровотечения внутри бляшки. Плотный кальций показан белым цветом. Эта ткань характеризуется компактными включениями кристаллов кальция (рис. 20-23).

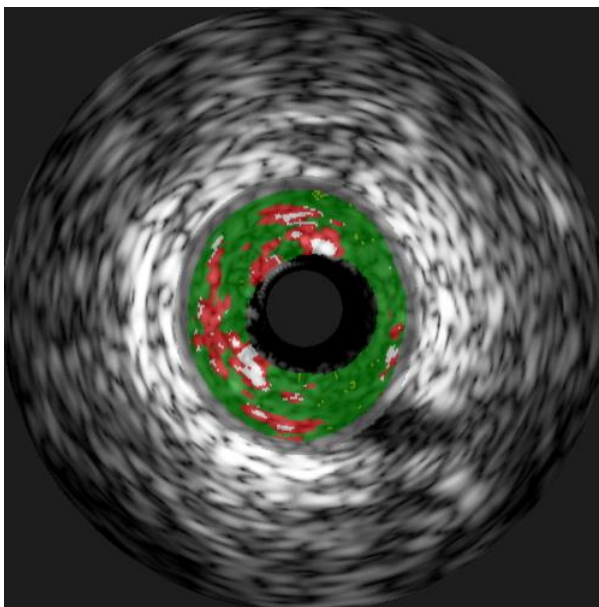


Рис. 20.
ВСУЗИ с ВГ: определяется фиброзная бляшка с липидно-некротическими и кальцинированными включениями.

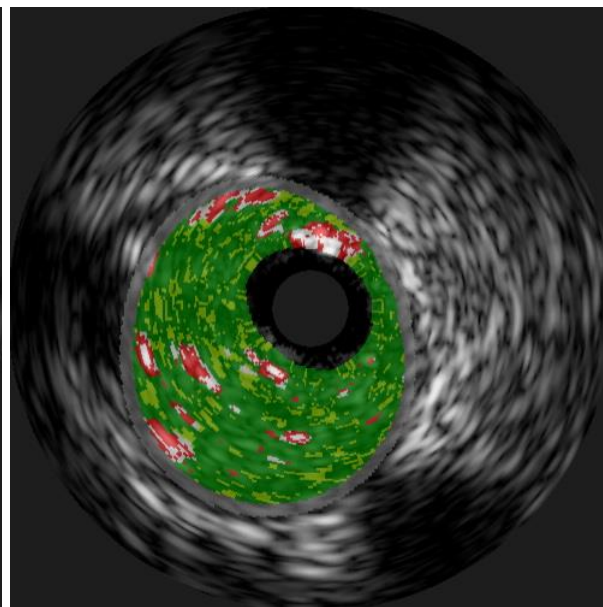


Рис. 21.
ВСУЗИ с ВГ: определяется фиброзная бляшка с фибро-липидными, липидно-некротическими и кальцинированными включениями.

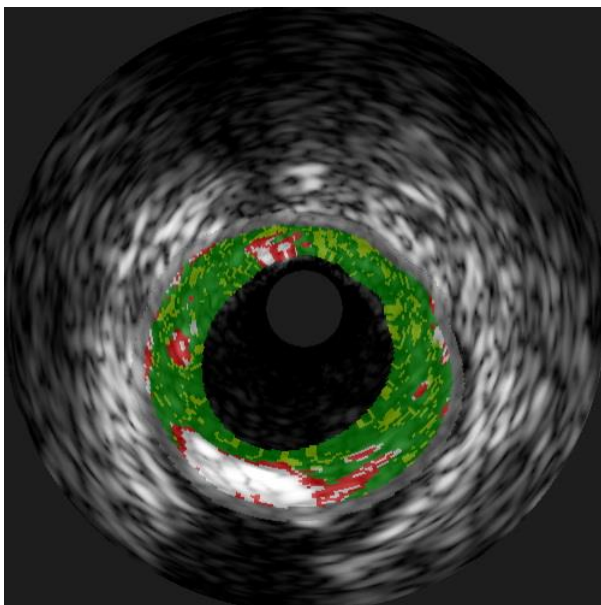


Рис. 22.
ВСУЗИ с ВГ: определяется преимущественно фиброзная бляшка с аркой кальциноза около 70°.

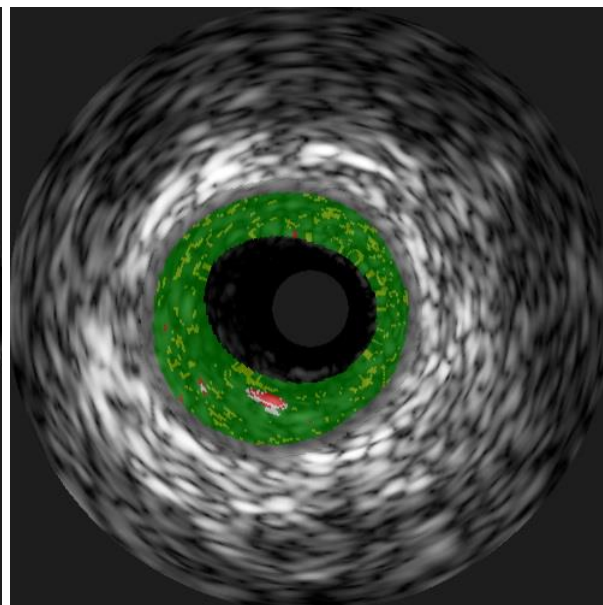


Рис. 23.
ВСУЗИ с ВГ: фиброзная бляшка.

Клиническая значимость ВСУЗИ с виртуальной гистологией

В недавних исследованиях ВСУЗИ были обнаружены поражения высокого риска, множественные разрывы бляшек при остром коронарном синдроме [96, 97]. Диагностическая ценность в этом случае обеспечивается даже при том условии, что отображение ВСУЗИ ограничено пригодностью для точного анализа компонентного состава бляшки. Более детальная диагностика возможна при использовании виртуального гистологического исследования (ВСУЗИ с ВГ).

Исследования ВСУЗИ с ВГ *in vivo* показали, что нестабильные бляшки (тонкая капсула фиброатеромы) чаще встречались у больных с острым коронарным синдромом по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией [98]. При ангиографических исследованиях было обнаружено, что острые коронарные окклюзии, приводящие к ОИМ с подъемом сегмента ST, имеют тенденцию к формированию в предсказуемых зонах, особенно в проксимальных отделах коронарных артерий [99]. Анализ ВСУЗИ с ВГ подтвердил эти данные. В зависимости от расстояния от устья коронарных

артерий в проксимальных третях артерий было обнаружено значительно более высокое количество некротического компонента, чем в бляшках других артериальных сегментов [100].

Положительное ремоделирование при увеличивающейся пролиферации бляшки может быть продемонстрировано [33] и подтверждено при ВСУЗИ [101]. При анализе ВСУЗИ с ВГ можно визуализировать рост бляшки снаружки и кнутри. В небольшом исследовании *in vivo* компонентный состав бляшки и морфология, оцененная при использовании ВСУЗИ и РЧ анализа, были связаны с коронарным ремоделированием с одновременной оценкой роли состава бляшки в механизмах изменения сосуда. Положительное ремоделирование связано с поражениями высокого риска, такими, как фиброатерома с тонкой капсулой, отрицательное ремоделирование связано с более стабильными бляшками (утолщение интимы или преобладающий фиброзный компонент) [102].

При вторичной профилактике это имеет большое клиническое значение для обнаружения прогрессирования поражения коронарных артерий и предсказания течения коронарных поражений. Сложная морфология поражения и нестабильность были важными критериями для быстрого прогрессирования стеноза [103]. Однако коронарная ангиография и клинические параметры недостаточно весомые предикторы будущих неблагоприятных событий среди широкого круга пациентов, перенесших ЧКВ. Кроме того, неинвазивные исследования не в состоянии идентифицировать коронарные бляшки с потенциальной возможностью разрыва и последующим ОКС. Это выдвигает на первый план необходимость дальнейшего исследования для идентификации потенциально нестабильных поражений.

Основанное на катетерной технике инвазивное диагностическое ВСУЗИ с ВГ способно идентифицировать различные типы бляшки. Становится возможным выделить критерии уязвимости бляшки. Критериями для повышенной уязвимости, основанными на гистопатологических

исследованиях, в настоящее время являются расширение некротического ядра, наличие фиброзной капсулы, включения кальциноза, положительное коронарное ремоделирование, степень стеноза и локализация поражения. Однако, нет никаких критериев для инвазивного лечения нестабильных бляшек в настоящее время. Недавний метаанализ выявил недопустимо высокий риск рестеноза после реваскуляризации в пограничных поражениях по данным ангиографии [104].

Исследование PROSPECT (Обеспечение Регионального Наблюдения для Изучения Предикторов Неблагоприятных Событий в Коронарном Русле) нацелено на анализ влияния прогрессирования коронарного атеросклероза на возникновение ОКС. Это первое проспективное исследование, в котором обнаруживаются поражения, склонные к разрыву бляшки при внутрисосудистом исследовании.

Продольный анализ целевого поражения обнаруживает расширение некротического ядра и нестабильную бляшку. Как следствие - лечение поражения покрывает эту бляшку и поможет избежать потенциального разрыва ее в будущем вместо того, чтобы выполнить стентирование только зоны с минимальным просветом. Классификация бляшек по ВСУЗИ с ВГ *in vivo* основана на гистопатологических исследованиях [105]. Коронарные поражения дифференцируются на бляшки с адаптивным и патологическим утолщением интимы, фиброатероматозную и фиброзную бляшки. Для оценки риска разрыва важно различать вышеописанные типы бляшек, особенно адаптивное утолщение интимы и капсулу фиброзной атеромы.

Применение серошкального ВСУЗИ давно используется для характеристики и количественного анализа поражения ствола ЛКА, васкулопатии сердечных трансплантантов и планирования стратегии уменьшения объема бляшки (атерэктомия). Дополнительная информация о точном составе бляшки при помощи ВСУЗИ с ВГ может помочь в дальнейшей оптимизации процесса лечения этих пациентов. Так как ВСУЗИ – наилучший метод оценки недораскрытия и неправильного

позиционирования стента, это может сыграть важную роль в эру стентов с лекарственным покрытием. В связи с возможностями внутрисосудистого ультразвукового исследования по выполнению количественных измерений и определения состава бляшки при использовании ВСУЗИ с ВГ, эти методики могут оказаться полезными также и при выборе типа стента, что также поможет улучшить клинический результат.

Ограничения методики

Текущее ограничение - автоматическое определение границы, которое требует исправления в ручном режиме. Точное определение границ - критически важный пункт, так как программное обеспечение аппаратуры ВСУЗИ с ВГ характеризует всю область бляшки, распределяя ее по четырем типам ткани. Могут быть проанализированы более длинные сегменты бляшки, но это является трудоёмким процессом и поэтому непрактично для реализации в клинических условиях. Полный анализ сегмента доступен для исследования оф-лайн.

Осевое разрешение (100-200 мкм) слишком низко, чтобы определить критическое истончение фиброзной капсулы (около 65 мкм). Использование ВСУЗИ высокой частоты в катетерах следующего поколения позволяет обеспечить лучшее осевое разрешение. Несмотря на лучшее дифференцирование низкоэхогенных отраженных сигналов ВСУЗИ с ВГ дифференциальный диагноз между мягким компонентом бляшки и тромбом в настоящее время невозможен при РЧ анализе. Определение тромба может помочь сузить область предполагаемой бляшки и также оценить происхождение разрыва бляшки у пациентов с ОКС. Вероятность оценки компонентов ткани в области поражения очень высока, как упоминалось выше. Однако, эта точность снижена в областях бокового затенения из-за плотной фиброзной ткани или кальциноза. Это может влиять на точность количественных измерений и оценку степени распространения некротического ядра. Анализ ВСУЗИ с ВГ показывает толщину фиброзной

капсулы и позволяет оценить степень нестабильности исследуемого поражения на данном этапе. Продолжительность этой стадии неизвестна, так же как и точный временной интервал прогрессии или регрессии поражения коронарных артерий.

Тромб, как первичный субстрат для острого тромбоза венечных сосудов, до сих пор не может быть определен и поэтому должен быть исключен из анализа ВСУЗИ с ВГ. Имея в виду, что нестабильность поражений высокого риска может быть только временным состоянием с изменением структуры бляшки в коротких промежутках времени, необходимо выполнить проспективные исследования ВСУЗИ с ВГ *in vivo* для решения вопроса о природе этих нестабильных поражений.

Будущее метода

ВСУЗИ с ВГ - самая многообещающая техника для определения нестабильных бляшек. Лечение нестабильных поражений коронарной артерии может быть изменено по результатам дополнительных проспективных исследований. Недавно разработан катетер с ультразвуковым высокочастотным датчиком нового поколения (45 МГц), позволяющим увеличить пространственное разрешение в серошкальном ВСУЗИ и, соответственно, при ВСУЗИ с ВГ. Фазированные и ротационные катетеры также могут использоваться на той же самой платформе.

Анализ площади поперечного сечения и длины обеспечат отображение профиля сосуда в дополнение к томографическому представлению. Количественный и качественный анализ длины поражения позволяют оценить распространенность и распределение некротического компонента.

Следующая ступень развития - синхронизированная регистрация ВСУЗИ с ВГ и коронарной ангиографии, которая обеспечивает наложение изображения ВСУЗИ на двух- или трехмерную количественную коронарную ангиографию.

Клиническое применение ВСУЗИ

Определение нестабильной бляшки

Нестабильную бляшку, которая состоит из атероматозного ядра, покрытого тонкой фиброзной покрышкой и протекающим воспалением, в настоящее время рассматривают как основную причину острого коронарного синдрома. Поскольку этот тип бляшки может обнаруживаться без сужения просвета сосуда, его определение при ангиографии затруднительно [106]. Определение нестабильной бляшки при использовании ВСУЗИ основано на противопоставлении между двумя гетерогенными типами ткани. Хотя ВСУЗИ - эффективная методика для оценки структуры артериальной стенки, ограниченное разрешение (110 мкм) [107] или тень, вызванная поверхностным кальцинозом [108], могут препятствовать возможности охарактеризовать состав стенки сосуда. По этой причине в настоящее время развиваются альтернативные подходы использования ультразвуковой методики, такие как радиочастотный внутрисосудистый ультразвук (ВСУЗИ-РЧ) или ВСУЗИ - эластография, способные идентифицировать липидный компонент, коллаген и клеточные инфильтраты в пределах бляшки (см. выше).

ВСУЗИ при решении вопроса о выполнении вмешательства

Остаются некоторые сомнения относительно потенциальных ограничений при использовании анатомической информации, полученной при внутрисосудистом ультразвуковом исследовании, как действительной альтернативы прямому физиологическому исследованию. Однако, клиническое подтверждение важности использования ВСУЗИ не только для принятия решения о методе лечения и как руководства для коронарных вмешательств, но также и при решении об их отсрочке, позволяет рекомендовать данную методику для клинического использования при интервенционных вмешательствах.

Т. Nishioka с соавт. [109] сравнили данные ВСУЗИ о значимости поражения с результатами стресс-теста. Оценка перфузии миокарда по данным SPECT считается «золотым стандартом», в то время как значимость стеноза коронарной артерии определяется таким простым и точным критерием как площадь остаточного просвета $< 4 \text{ мм}^2$ (чувствительность 88%, специфичность 90%). Исключение пациентов с поражением микроциркуляторного русла, при котором результаты SPECT могут быть неадекватными, увеличивает чувствительность до 91% и специфичность до 95%. Другие показатели, такие как площадь просвета стенозированного сегмента в процентах, также являются хорошими предикторами (чувствительность и специфичность выше 80%) функциональной значимости стеноза коронарной артерии. Интересно, что при площади стеноза $> 73\%$ по данным ВСУЗИ чувствительность составила 81%, а чувствительность для ишемии - 84%. Эти параметры могут использоваться в качестве дополнения к наиболее простому измерению минимальной площади просвета: 1) у больных с пограничными значениями площади просвета, 2) при плохой визуализации краев просвета сосуда и 3) в относительно больших или малых сосудах. Однако, важно еще раз подчеркнуть, что некоторые пациенты могут иметь положительный SPECT-тест из-за наличия поражения микроциркуляторного русла несмотря на умеренное сужение просвета. Другие неинвазивные методы, такие как стресс-эхокардиография, также в значительной степени зависят от состояния микроциркуляторного русла, что может привести к переоценке значимости стеноза эпикардиальной артерии. Напротив, измерения ВСУЗИ не зависят от состояния микроциркуляции и позволяют производить независимую оценку значимости стеноза эпикардиальных коронарных артерий.

В нескольких исследованиях внутрисосудистый ультразвук был использован для принятия решения о выполнении или отсрочке коронарных вмешательств. А. Abizaid с соавт. [110] использовали ВСУЗИ у 300 пациентов (357 пограничных коронарных стенозов), у которых

вмешательство на коронарных артериях было отсрочено на основании данных ВСУЗИ. Пограничный стеноз – стеноз с диаметром суженного просвета $< 70\%$ при визуальной оценке. Были оценены отдаленные результаты через 13 месяцев. Неблагоприятные события (смерть, инфаркт миокарда или реваскуляризация целевого сосуда) были отмечены у 8% пациентов. В этом исследовании ангиографические измерения не являлись предикторами для неблагоприятных событий в отдаленном периоде. Примечательно, что единственными независимыми предикторами неблагоприятных событий (после корректировки по клиническим и ангиографическим переменным) были минимальная площадь просвета и площадь стенозированного сегмента в процентах по данным ВСУЗИ. Кроме того, независимыми предикторами реваскуляризации целевого поражения оказались: сахарный диабет, минимальная площадь просвета и площадь стенозированного сегмента в процентах по данным ВСУЗИ. Среди 248 поражений с минимальной площадью просвета $\geq 4 \text{ мм}^2$ реваскуляризация в отдаленном периоде потребовалась только в 2.8% случаев. Было сделано заключение, что внутрисосудистое ультразвуковое исследование явилось ценной альтернативой оценке физиологических параметров у больных с пограничными коронарными стенозами по данным ангиографии. Кроме того, отдаленные результаты у пациентов с отсроченными по данным ВСУЗИ вмешательствами были сходными с таковыми при прямом физиологическом исследовании [111-113]. Поэтому, клиническая ценность этого значения ($> 4 \text{ мм}^2$) является достаточной для принятия решения об отсрочке внутрисосудистых интервенционных вмешательств. Потенциальное ограничение этого параметра - исследование поражений в небольших сосудах или боковых ветвях. Попытки изучения этого вопроса были предприняты в предыдущих исследованиях, на основании которых можно предположить, что площадь стенозированного сегмента в процентах может быть более полезным параметром в этой подгруппе пациентов.

Наконец, ангиографическая оценка значимости поражения ствола левой

коронарной артерии остается невозможной у многих пациентов (рис. 10, 11 в главе 2). Фактически, корреляция между ангиографией и посмертными находками была особенно недостаточной при этой локализации поражения [114, 115]. ВСУЗИ может преодолеть эти ограничения, хотя до сих пор не существует единого мнения относительно минимальной площади просвета, при которой стеноз ствола ЛКА следует считать значимым. Однако, стеноз по площади $> 50\%$ или значение минимальной площади просвета $< 9 \text{ мм}^2$ были предложены как критерии для выполнения реваскуляризации [21]. В исследовании А. Abizaid [60] были оценены 122 пациента с пограничным поражением ствола левой коронарной артерии и неоднозначными данными по ангиограмме. После выполнения ВСУЗИ было решено отказаться от реваскуляризации. В отдаленном периоде (1 год) умерли 4 пациента, у 3 потребовалось интервенционное вмешательство на стволе ЛКА и у 11 больных было выполнено коронарное шунтирование (всего кардиальных событий 14%). При использовании логистического регрессивного анализа были получены независимые предикторы кардиальных событий: сахарный диабет, нелеченная артерия, минимальный диаметр просвета по данным ВСУЗИ. Частота неблагоприятных событий составляла 3% для подгруппы пациентов с минимальным диаметром просвета $> 3 \text{ мм}$. Важно подчеркнуть, что среди всех пациентов в группе, данные ККА (включая минимальный диаметр просвета и диаметра стеноза в процентах) плохо коррелировали с данными ВСУЗИ и не были прогностически значимыми.

Данные, полученные при использовании ВСУЗИ, имеют четкую корреляцию с прямыми интракоронарными физиологическими измерениями. В конечном счете, клиническое значение отсрочки коронарного вмешательства при пограничном стенозе, основанной на анатомической информации, полученной при помощи ВСУЗИ, замечательно соответствует таковому, полученным при использовании физиологических методов [111-113]. Кроме того, информация, полученная при использовании ВСУЗИ, доплеровские данные и фракционный резерв кровотока дополняют друг

друга при оценке значимости поражения. Поэтому, использование каждой из техник (в клинических или научных целях) должно быть продиктовано первичной целью исследования.

Определение «псевдостеноза»

У некоторых пациентов использование жестких проводников вызывает искусственное спрямление сосуда и образование «псевдостеноза». В извитых коронарных сегментах это способствует появлению складок интимы или «коронарного втягивания», создающего функциональный стеноз. Физиологическое исследование «псевдостенозов» показывает, что они действительно могут вызвать препятствие кровотоку [116]. Однако, этот феномен (также названный «эффектом аккордеона» или «раздавленной коронарной артерией») является доброкачественным, спонтанно исчезающим после окончания вмешательства, но требует адекватного диагноза. При помощи ВСУЗИ можно определить асимметричный просвет, характерный для «втянутой» артерии и исключить наличие значительной атероматозной массы или остаточной диссекции в зонах с неоднозначными ангиографическими изображениями [117].

ВСУЗИ при выполнении чрескожных коронарных вмешательств

Несколько исследований показали способность ВСУЗИ визуализировать сосудистую реакцию на введение различных фармакологических препаратов [118] и оценить непосредственный успех инвазивных вмешательств, таких как ангиопластика, имплантация стента и атерэктомия [119-123]. ВСУЗИ позволяет оценить выраженность пролиферации неоинтимы и формирование атеромы до ангиографических проявлений заболевания коронарных артерий [124]. Поэтому ВСУЗИ имеет уникальный потенциал для изучения поражений коронарных артерий при атеросклерозе на различных стадиях [125]. ВСУЗИ, как было показано, является безопасной и выполнимой техникой отображения при изучении поражения коронарных артерий, в том

числе и во время коронарных вмешательств [63].

Использование ВСУЗИ во время коронарных вмешательств было предметом нескольких недавних публикаций, во многом с противоречащими результатами, но с достаточной выборкой, что позволяет нам сделать некоторые выводы. Два важных документа, которые были разработаны Европейским Кардиологическим Обществом и Американским Кардиологическим Колледжем, предоставили исследование некоторых проблем, встречающихся при клиническом использовании ВСУЗИ [20, 48].

Использование ВСУЗИ во время ангиопластики

ВСУЗИ помогает понять механизм ангиопластики [118-120]. При помощи этого метода можно определить разрушение бляшки или диссекции, которые могут потребовать необходимости дальнейшего лечения. Использование ВСУЗИ при остром коронарном синдроме позволяет увидеть, что уменьшение площади бляшки - основная причина синдрома, предполагающая сжатие, перераспределение или смещение интрамурального тромба [126, 127].

Использование стентов резко увеличилось за последние несколько лет. Интересно, что доступность стентов также улучшила эффективность ангиопластики без стентирования. При наличии стентов врачи могут быть более агрессивными в своей тактике, оптимизируя результаты ангиопластики. Ангиопластика под контролем ВСУЗИ получила новое дыхание после опубликования результатов исследования CLOUT [128]. В его начальной фазе сообщалось, что измерения референсных сегментов при использовании ВСУЗИ использовались для безопасного увеличения размеров баллонов [128]. В начале исследования CLOUT подбор баллонов осуществлялся по данным ангиографии, далее выполнялась калибровка по ВСУЗИ. Это исследование показало, что на основе размера сосуда и распространенности бляшки в референсном сегменте, оцененных при ВСУЗИ, 73% поражений потребовали применение баллонов большего

диаметра даже после достижения оптимального ангиографического результата [соотношение размера баллона/артерии увеличились с 1.12 ± 0.15 до 1.30 ± 0.17 ($p < 0.0001$); то же соотношение по данным количественной коронарной ангиографии (ККА) увеличилось с 1.00 ± 0.12 до 1.12 ± 0.13 ($p < 0.0001$)]. Частота успеха ЧТКА при использовании ВСУЗИ составила 99.0%. Эти баллонные ангиопластики под контролем ВСУЗИ (при ангиографии – завышение размера баллона) приводили к большему значению минимального диаметра просвета (2.21 ± 0.47 мм) и уменьшению остаточного стеноза по данным ККА с $28 \pm 15\%$ до $18 \pm 14\%$ без увеличения числа диссекций или ишемических осложнений.

Вашингтонская группа опубликовала исследование, которое расширяло находки CLOUT в трех важных областях: подбор баллона, определение конечных точек и отдаленные результаты [129]. В CLOUT были выполнены измерения проксимальных и дистальных референсных сегментов после того, как была проведена ангиопластика под ангиографическим контролем и меньшее из значений проксимального и дистального референсных сегментов было выбрано для подбора баллона. Дистальный отдел сосуда часто небольшого диаметра и с недостаточной перфузией до вмешательства, особенно при наличии в зоне стеноза датчика ВСУЗИ. В этом сообщении использовалось определение диаметра по НЭМ для выбора размера баллона. В исследование по «необязательному» стентированию под контролем ВСУЗИ было включено 284 пациента с 438 стенозами в нативных коронарных артериях. Был идентифицирован центр целевого поражения, измерены максимальные и минимальные диаметры по НЭМ, после чего эти значения были усреднены для выбора размера баллона. Для любых комплаинсных и некомплаинсных баллонов при номинальном давлении, рекомендованном изготовителем «в воздухе» размер баллона должен был соответствовать диаметру НЭМ на максимальном давлении во время ЧТКА. В случае необходимости использовались баллоны с дробностью 0.25 для более точного соответствия размеру артерии. Когда врач чувствовал, что был

достигнут наилучший ангиографический результат, повторялось ВСУЗИ. Пациентам выполнялась имплантация стента, если при ангиографии отмечался кровоток не лучше ТМІ-3, диссекция типа С или если при ВСУЗИ не определялся оптимальный результат. Оптимальный результат по ВСУЗИ был определен как: 1) минимальная площадь поперечного сечения просвета (ППСП) 65% от среднего значения проксимального и дистального референсных сегментов, или минимальное значение ППСП 6.0 мм² и 2) отсутствие значимой диссекции. Значимая диссекция была определена, как: 1) подвижный лоскут интимы, 2) диссекция с вовлечением > 90% окружности сосуда или 3) диссекция, вызывающее субоптимальное значение истинной ППС просвета (исключая площадь под зоной диссекции). При необходимости выполнялась имплантация стентов по обычной методике с дополнительной ангиопластикой высоким давлением. Критерии ВСУЗИ для оптимальной имплантации стента: минимальная ППС в стенте > 80% от среднего значения референсных ППСП (или абсолютное значение минимальной площади поперечного сечения в стенте - 7.5 мм²) и полная аппозиция стента к стенке артерии. В целом у 134 пациентов была выполнена только ангиопластика 206 поражений. У 150 пациентов было выполнено стентирование 232 пораженных сегментов (включая двух пациентов (2 поражения)), у которых произошла острая окклюзия артерии после ЧТКА. Причины для перехода от ЧТКА к стентированию: 1) ограничение кровотока из-за стенозирующих или окклюдующих диссекций по ангиографической картине или данным ВСУЗИ у 65 пациентов (27.9%), субоптимальная минимальная площадь просвета по данным ВСУЗИ в 167 случаях (72.1%). Было использовано 63 стента Gianturco-Roubin (27.2%) и 169 (72.8%) стентов Palmaz-Schatz со средним числом 1.2 ± 0.6 стента на поражение. Отдаленные результаты были прослежены у 96% пациентов. Не было отмечено ни одного смертельного случая и один ОИМ. Однолетняя частота реваскуляризации целевого поражения составила 8.2% для группы ЧТКА и 15.5% для группы стентирования ($p = 0.016$). Используя многофакторный регрессивный

логистический анализ, единственным предиктором реваскуляризации целевого поражения было признано использование стента Gianturco-Roubin (добавочный коэффициент = 4.7, 95%-ый доверительный интервал от 2.1 до 10.5, $p = 0.0103$). Частота реваскуляризации целевого поражения составила 32.2% в группе стентов Gianturco-Roubin ($p = 0.001$ по сравнению с ЧТКА и стентами Palmaz-Schatz) и 10.4% в группе Palmaz-Schatz ($p = 0.37$ по сравнению с ЧТКА).

Подобное исследование было сделано в Тубингене, Германия [130]. Авторы сообщили о 252 пациентах, у которых определялось 271 поражение, на которых была проведена ангиопластика под контролем ВСУЗИ. ВСУЗИ было выполнено до и после вмешательства для определения диаметра по НЭМ в зоне поражения. Диаметр баллона подбирался на основании параметров НЭМ, измеренных при помощи ВСУЗИ. Средний диаметр баллона составил 4.1 ± 0.5 мм, время раздувания было 130 ± 60 секунд при давлении баллона 7.0 ± 2.0 атм. Непосредственные и однолетние отдаленные результаты были получены для всех пациентов, последующая ангиография выполнена у 71% больных. Острые неблагоприятные события после вмешательства встречались у 5 пациентов (2%). Общая частота неблагоприятных событий в отдаленном периоде составила 14%. Частота рестенозов по данным ангиографии после 1 года составила 19% (сужение просвета $> 50\%$).

К. Naase с соавт. [131], использовавшие сходный с CLOUT подход, подтвердили, что больший финальный минимальный диаметр просвета (2.23 ± 0.58 мм) может быть достигнут без увеличения частоты внутрибольничных осложнений. Снижение частоты неблагоприятных клинических событий составляло 12%, частота рестенозов в течение одного года составила 21%. Распространение этого подхода на более сложные поражения и диффузные заболевания артерий все еще нуждается в доказательствах, но может быть хорошей стратегией для дальнейшего снижения частоты неблагоприятных клинических событий и рестенозов при некоторых видах поражений.

ВСУЗИ во время выполнения коронарного стентирования

Критерии оптимальной имплантации

Интракоронарное стентирование в настоящее время - стандартный метод чрескожного вмешательства. В Германии уже в 2001 г. стенты использовались в 79% из 23 685 вмешательств на коронарных артериях, как показано в национальном регистре ALKK [132]. Внутрисосудистый ультразвук обеспечил важную способность визуализации анатомических особенностей стентируемых коронарных сегментов, которые не могли быть получены при использовании ангиографических методов. При оценке поперечного среза стентированной области сосуда часто оказывалось, что во многих случаях стент был не полностью раскрыт или неплотно прилегал к стенке артерии [122, 133]. Это свойство ультразвуковой методики привело к появлению так называемой тактики «имплантации стента с высоким давлением» (А. Коломбо). Из-за рутинного использования двойной антитромбоцитарной терапии аспирином и тиклопидином или клопидогрелем, в совокупности с этой новой стратегией имплантации, частота подострого тромбоза в стенте снизилась в среднем до уровня менее 1% [123, 134]. Однако, несмотря на эти улучшения, рестеноз в стенте стал новой проблемой, которая встречается у 10% - 40% пациентов, в зависимости от факторов риска [135].

Неправильная установка стентов во время имплантации стала более редкой из-за изменений, внесенных использованием упомянутых выше методов. Однако, при систематическом изучении непосредственных результатов в исследовании STRUT было показано, что аппозиция 21% имплантированных стентов все еще не была оптимальной [136]. В регистре POST у пациентов с зарегистрированным тромбозом в стенте это условие присутствовало в 49% случаев. Другие качественные и уникальные особенности внутрисосудистого ультразвукового исследования при контроле имплантированного коронарного стента: оценка объема бляшки в смежных сегментах, наличие диссекций или различных внутрипросветных структур,

таких как свежие тромбы. Значительное изменение притока/оттока (> 40% объема бляшки) присутствовало в 30% случаев, диссекции в 26% и тромб в стенке в 23% случаев. Эти признаки часто являлись предикторами тромбоза в стенке в отдаленном периоде в регистре POST [137]. С техническими возможностями, доступными сегодня для осуществления продольной реконструкции сосуда при моторизованном вытягивании УЗ-датчика, достаточно легко формализовать признаки оптимального стентирования.

Второй спорной проблемой при ультразвуковом контроле за стентированием является оценка степени расправления стента, которое должно быть достигнуто при так называемом «оптимальном стентировании» (рис. 24, 25).

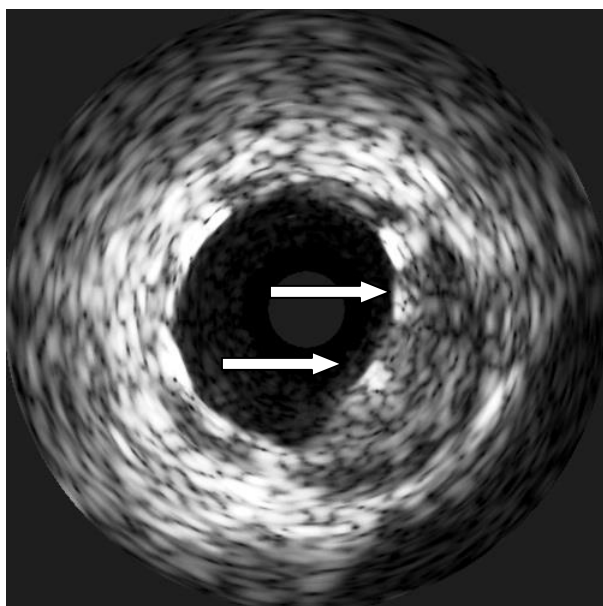


Рис. 24.
Неоптимальная аппозиция стента
указана стрелками.

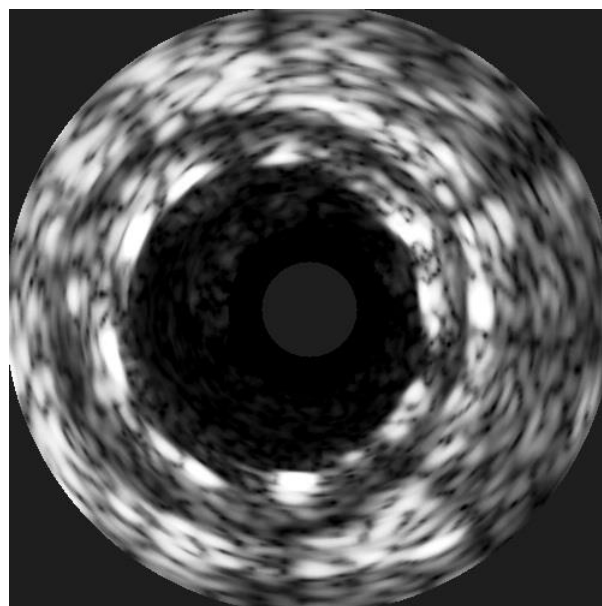


Рис. 25.
Полное расправление стента.

Этот аспект был чрезвычайно важен до наступления эры тиклопидина, клопидогреля и антагонистов гликопротеидов IIb/IIIa, когда считалось, что достижение ламинарного кровотока в стенке - главный анатомический фактор снижения риска образования тромба.

Главный вопрос о том, как определить термин «оптимальное

расправление стента» возник в связи с проблемой рестеноза в стенте после различных стратегий имплантации. В соответствии с идеей, что «чем больше, тем лучше», которая была введена относительно различных методик коронарных вмешательств R. Kuntz с соавт. в 1991 г. [138], вопрос влияния оптимального расправления стента на частоту рестенозов вызвал научный интерес и был подкреплен клиническими исследованиями [139, 140]. Однако, существует корреляция между степенью повреждения сосуда в случае выполнения баллонной ангиопластики и воспалением, вызывающим активацию тромбоцитов и нескольких митогенных факторов, так же как гиперплазией интимы после чрезмерной дилатации [141, 142]. Следовательно, при помощи внутрисосудистого ультразвукового исследования можно достигнуть компромисс между расправлением стента относительно истинных размеров коронарной артерии, объема и структуры бляшки с одной стороны и минимальным перерастяжением сосуда или травмой с другой стороны.

Каждый раз, когда планируется использование ультразвукового исследования во время стентирования, эту процедуру необходимо выполнить до заведения любого другого инструмента в коронарную артерию, чтобы получить максимальную информацию в дополнение к ангиографии. Использование моторизованного вытягивания УЗ-датчика (обычно со скоростью 0.5 (иногда 1.0) мм/с) обязательно для того, чтобы гарантировать воспроизводимые измерения без риска потери информации в результате чрезмерно быстрых движений при ручном извлечении датчика. В некоторых случаях значительного поражения ствола ЛКА, недостаточно хорошо визуализированного при ангиографии [143] или диффузного поражения проксимальных отделов с хорошим дистальным руслом, результаты внутрисосудистого ультразвукового исследования могут привести к изменению тактики лечения в пользу кардиохирургического вмешательства [144].

Внутрисосудистый ультразвук позволяет оценить диффузные изменения

коронарного русла, не видимые при ангиографическом исследовании и детально определять значимость стеноза в соотношении с референсными сегментами. Кроме того, это дает важную информацию о составе бляшки (мягкая, фиброзная или кальцинированная) и ее распределении по окружности сосуда (эксцентрическая или концентрическая) [48]. Основываясь на этих данных, можно выбрать необходимую длину стента или, при невозможности прямого стентирования, адекватный размер баллона для предилатации. Адекватный размер баллона соответствует: 1) диаметру наибольшего референсного сегмента, 2) среднему значению диаметров сосуда в проксимальном и дистальном референсных сегментах и, в некоторых случаях, 3) наименьшему диаметру по НЭМ, всегда принимая во внимание ожидаемый теоретический диаметр баллона при данном давлении. Таким образом, информация, полученная при помощи ВСУЗИ, приводит к выбору баллона большего диаметра, чем по данным ангиографии. В некоторых случаях на основании данных о структуре бляшки, полученных при ВСУЗИ, могут потребоваться альтернативные инвазивные методы, такие как режущий баллон, ротаблаттер или прямая атерэктомия перед имплантацией стента. При субтотальных устьевых поражениях и вмешательствах на стволе ЛКА часто используются эти дополнительные методики для того, чтобы гарантировать максимальную площадь просвета в стенте и, таким образом, минимизировать проявления рестеноза.

Качественные критерии оптимального коронарного стентирования вытекают, главным образом, из необходимости предотвращения таких клинических осложнений, как подострый тромбоз в стенте или окклюзия сосуда. Эти критерии были получены на основании эмпирических данных: клинические случаи, личные данные и ретроспективные клинические исследования или регистры.

Качественные параметры оптимального расправления стента:

- Адекватное покрытие зоны поражения стентом

- Полное контактное сопоставление (аппозиция) со стенкой сосуда
- Отсутствие внутрипросветных образований
- Гладкие границы перехода проксимального и дистального краев стента к неизменной артерии
- Отсутствие диссекции

До настоящего времени не существует окончательного согласия о количественных критериях «оптимальной имплантации стента». Основываясь на данных о независимости толщины неоинтимы от диаметра стента [145] можно сделать вывод, что абсолютные значения минимальной площади просвета в стенте являются предиктором частоты развития рестеноза. В нескольких исследованиях было показано, что значение минимальной площади просвета в стенте $\geq 9 \text{ мм}^2$ является предиктором низкого риска развития рестеноза. Такой результат, однако, может быть достигнут только в относительно больших коронарных артериях, так как площадь 9 мм^2 означает артерию с диаметром 3.4 мм. Использование баллонов, больших чем истинный размер сосуда (в пределах наружной эластической мембраны), увеличивает риск разрыва коронарной артерии [122].

Поэтому был разработан относительный критерий для «оптимального раскрытия стента», уравнивающий максимальное раскрытие стента и риск травмы сосуда. Относительные критерии, оценивающие площадь артерии в пределах границы НЭМ или при аппроксимировании результата по измерениям проксимального и дистального референсных сегментов, могут быть получены независимо от размера сосуда. Один из критериев для оптимального раскрытия стента был предложен S. Glagov с соавт. [33], которые предположили, что объем бляшки в стенке артерии компенсируется расширением сосуда до уровня приблизительно +40% от исходной площади артерии. Таким образом, минимальная площадь просвета в стенте должна быть эквивалентна 55% или 60% общей площади сосуда [122, 146]. Этот критерий достаточно сложно выполнить. Чрезмерный размер бляшки,

особенно в правой коронарной артерии, может привести к нефизиологически большому диаметру просвета при попытке соответствовать этому критерию. Напротив, критерии, которые основаны на гемодинамике и попытке создать гладкий просвет в стентированном сегменте для минимизации турбулентности, более широко распространены и легче достижимы. Однако, они требуют более сложных измерений. При стентировании протяженных сегментов необходимо добиваться постепенного и непрерывного уменьшения площади просвета от значения большего референсного сегмента до меньшего. Поэтому было установлено значение минимальной площади просвета в стенке более 90%. Кроме того, было предложено, чтобы площадь краевых стентированных сегментов соответствовала 90% - 100% от значения соответствующих референсных сегментов [139].

Все эти критерии были определены эмпирически. Рекомендуется следовать руководству, подготовленному рабочей группой Американского Общества Кардиологов (ACC) [20]. Наиболее широко используемые критерии «оптимального расправления стента», представленные ниже.

Количественные параметры оптимального расправления стента:

- Минимальная площадь просвета внутри стента $> 9 \text{ мм}^2$
- Минимальная площадь просвета внутри стента $> 55\%$ или 60% от площади просвета сосуда (от меди к меди)
- Минимальная площадь просвета внутри стента $> 90\%$ от средней референсной площади просвета
- Минимальная площадь просвета внутри стента $> 90\%$ от дистальной (или наименьшей) референсной площади просвета

После имплантации стента при неоднозначности ангиографических результатов всегда показано использование ВСУЗИ. К таковым случаям относятся: любое неясное затемнение в пределах стента, которое может быть признаком формирования тромба, неоднородное расправление стента из-за локального фиброза или кальциноза. Иногда ангиографически видимые

диссекции по краям стента вызваны фрагментированным участком кальциноза, что хорошо видно при ультразвуковом исследовании. Если размер просвета достаточен, в дополнительном стентировании необходимости нет. С другой стороны, «клапанные диссекции» обычно являются показанием для имплантации дополнительного стента при уменьшении просвета артерии. Любой пролапс бляшки, обнаруженный при ультразвуковом исследовании в пределах стента, также является показанием для дополнительного стентирования (стент в стенте). Если при попытке проведения баллона в стент возникает сопротивление, при ультразвуковом исследовании зачастую визуализируется нерасширенный участок стента. Поскольку нерасширенная часть стента может быть расположена в ангиографически неизменном сегменте, при ангиографии это обнаружить достаточно трудно, но можно с легкостью визуализировать при ВСУЗИ и выполнить постдилатацию.

При оптимальной имплантации стента по данным ангиографии, ВСУЗИ выполняется с расстояния не менее 15 мм дистальнее стента до устья артерии для обеспечения адекватной оценки дистального референсного сегмента. Катетер с ультразвуковым датчиком необходимо выпрямить до начала его вытягивания с необходимой скоростью. Продольная реконструкция сосуда используется для получения количественных и качественных параметров, включая состояние проксимального референсного сегмента. После вычисления минимальной площади просвета в стенте эта величина сравнивается с референсными данными и процедура прекращается, если желательный критерий достигнут. В противном случае выполняется повторная дилатация при более высоком давлении и с баллоном большего диаметра. Для предотвращения возможных диссекций предпочтительно использование более коротких баллонов.

Предикторы рестеноза

Несколько исследований с использованием ВСУЗИ показали, что рестеноз после обычной баллонной ангиопластики представляет собой

сложное взаимодействие между эластическим спадением (elastic recoil), пролиферацией гладкомышечных клеток и ремоделированием сосуда [147, 148], в то время как рестеноз после имплантации стента почти полностью связан с гладкомышечной гиперплазией и пролиферацией матрикса [145].

Роль внутрисосудистого ультразвукового исследования постепенно расширяется от чисто диагностического применения к клиническому использованию при корректировке стратегии стентирования в некоторых группах пациентов. Несколько исследований показали более низкую частоту рестеноза после имплантации стентов под контролем ВСУЗИ. Однако, в настоящее время все еще продолжаются дискуссии о необходимости рутинного применения ВСУЗИ в ежедневной практике стентирования и способности этого метода снизить частоту рестеноза и реваскуляризации целевого сосуда (TVR). Поэтому, на сегодняшний день основными группами пациентов со стентированием под контролем ВСУЗИ остаются больные со сложными поражениями (бифуркационные стенозы, устьевые, протяженные поражения) или при необходимости экстренного вмешательства (формирование тромба или диссекция). В настоящее время не существует показаний класса I для использования ВСУЗИ в руководстве по чрескожным коронарным вмешательствам АСС/АНА. Его использование только рекомендуется для того, чтобы оценить результаты при тяжелых процедурах (пациенты с множественным стентированием, снижением кровотока по шкале TIMI или коронарного резерва кровотока) [149]. Таким образом, рутинное использование ВСУЗИ для оптимизации стентирования не применяется и до сих пор не выработан консенсус относительно оптимальных конечных точек процедуры.

Очень важный аспект применения ВСУЗИ находится в области клинических исследований. В настоящее время эта технология отображения широко принята как новый золотой стандарт контроля за результатами новых методик лечения поражений коронарных артерий в отдаленном периоде.

Преимущества при имплантации стента с точки зрения частоты

рестенозов в отдаленном периоде определяются достижением большей площади просвета непосредственно после стентирования отсутствием эластического спадения после вмешательства [150, 151]. Кроме того, в нескольких исследованиях было продемонстрировано, что стент препятствует ремоделированию артерии, которое, в противном случае, способствует возникновению рестеноза [145]. Таким образом, в дополнение к достижению большей площади просвета и препятствованию эластическому спадению стенты уменьшают степень и частоту рестеноза благодаря предотвращению отрицательного ремоделирования [152].

Однако, первые гистологические и ангиографические исследования показали, что стенты вызывают развитие неоинтимальной гиперплазии, тогда как в других исследованиях были сделаны выводы о том, что неадекватное расправление стента и хроническое его спадение могут также способствовать возникновению рестеноза [153]. Исследования с использованием ВСУЗИ подтвердили, что рестеноз в стенте происходит прежде всего из-за неоинтимальной пролиферации, таким образом обеспечивая главный механизм поздней потери просвета после имплантации стента. Кроме того, ВСУЗИ показало, что поздняя потеря просвета коррелирует с неоинтимальной пролиферацией ткани и по всей длине стента по результатам объемного анализа ВСУЗИ и с пролиферацией в каждом из поперечных срезов стентированного сегмента артерии. Таким образом, главное ограничение при имплантации стента - инициирование неоинтимальной пролиферации ткани в пределах стента и в непосредственной близости от его краев [145].

Этот феномен может быть ответственным за связанную со стентом гиперплазию интимы, так как не было отмечено других факторов, зависящих от непосредственных результатов стентирования. Кроме того, в ранних исследованиях с использованием стентов Palmaz-Schatz, было показано, что формирование неоинтимы в отдаленном периоде было больше в средней части стентированного сегмента. Сначала считалось, что наличие

центрального сочленения в этом стенте стало причиной этой находки, однако подобные результаты были подтверждены и при использовании других стентов [154].

В 1998 г. при проведении исследования MUSIC (Многоцентровое Исследование по Коронарному Стентированию под Контролем ВСУЗИ) было найдено, что подтверждение оптимального расправления стента при помощи ВСУЗИ было связано в дальнейшем с низкой частотой рестеноза в отдаленном периоде (меньше 10% в течение 6 месяцев) [139]. Кроме того, исследование AVID (Ангиография По Сравнению с ВСУЗИ при Прямом Стентировании), показало значительное снижение частоты реваскуляризации целевого сосуда (TVR) за 12-месячный период, особенно для артерий ≥ 2.5 мм (4.8% и 10.6%, $p = 0.02$; относительное снижение - 55%), венозных шунтов (5.4% и 20.8%, относительное снижение - 74%, $p=0.04$) и поражений с $\geq 70\%$ -ым стенозом (3.5% и 14.9%, относительное снижение - 76%, $p = 0.003$) [155].

В эру стентирования с «высоким давлением» в нескольких исследованиях под контролем ВСУЗИ также было показано, что степень расправления стента коррелирует с частотой реваскуляризации целевого сосуда (TVR). В 1999 г. P. de Feyter с соавт. [135] показали обратную зависимость между минимальной площадью просвета (МПП) в стенте, измеренной при помощи ВСУЗИ после ангиографически успешной имплантации и TVR. В большом одноцентровом исследовании I. Moussa с соавт. также показали обратную зависимость между МПП в стенте и ангиографическим рестенозом у 425 пациентов (496 поражений) [146]. Эти данные были подтверждены в дальнейшем одноцентровом исследовании R. Hoffmann с соавт. [156], показавших, что измерения ВСУЗИ после имплантации стента были одним из самых важных предикторов ангиографического рестеноза в стенте. Кроме того, в большом одноцентровом исследовании S. Kasaoka с соавт. [157] оценили ангиографические и ВСУЗИ предикторы рестеноза в стенте и при помощи

многофакторного анализа нашли, что площадь поперечного сечения в стенте по данным ВСУЗИ оказалась наилучшим независимым предиктором по сравнению с ангиографическими измерениями. Позже в исследовании CRUISE (Может ли Практика Рутинного Использования ВСУЗИ Повлиять на Адекватное Расправление Стента) было показано, что имплантация стента под контролем ВСУЗИ приводила к значительно меньшей частоте реваскуляризации целевого сосуда за период 9 месяцев (8.5% и 15.3%, $p < 0.05$; относительное снижение - 44%) по сравнению со стентированием под ангиографическим контролем. Также было показано, что при достижении минимальной площади просвета в стенте более 9 мм² частота TVR резко снижается [158].

С другой стороны, в исследовании OPTICUS (Оптимизация При Помощи ВСУЗИ для Уменьшения Частоты Рестеноза в Стенте) не удалось показать преимущество рутинного использования ультразвукового контроля при коронарном стентировании по сравнению с ангиографией в случае имплантации матричных стентов в многоцентровом рандомизированном исследовании в центрах с большим опытом работы с ВСУЗИ [159]. Не было обнаружено никаких различий в частоте ангиографических рестенозов, минимальном диаметре просвета и проценте стеноза по диаметру в течение 6 месяцев. Кроме того, частота главных неблагоприятных кардиальных событий и повторных чрескожных вмешательств не была ниже в группе больных с ВСУЗИ контролем в отдаленном периоде 12 месяцев. Однако, важно отметить, что оптимальная установка стента (сужение по диаметру < 10%) была достигнута только у 82.2% пациентов в группе с ВСУЗИ контролем, кроме того, все 3 критерия исследования MUSIC по оптимальному расправлению стента были отмечены только у 56.1% пациентов в этой группе. Среднее значение площади просвета в стенте составила только 8.1 ± 2.3 мм² у пациентов с интервенционным вмешательством под контролем внутрисосудистого ультразвукового исследования.

На сегодняшний день сохраняется нехватка стандартных ВСУЗИ критериев оптимального стентирования, способных стать предикторами отдаленных результатов, особенно при стентировании сосудов небольшого диаметра. В результате врачи - клиницисты, которые используют ВСУЗИ, должны выбирать произвольные критерии – предикторы конечных точек. В предшествующих исследованиях было показано, что МПП в стенте [146, 156, 160] и объем бляшки [156, 161] до или после вмешательства могут быть важными факторами риска развития рестеноза в стенте. Однако, МПП в стенте была единственным независимым предиктором в мультивариантном анализе, включавшем эпидемиологические, клинические и анатомические переменные [147] и, таким образом, является единственным параметром, который может использовать врач во время имплантации стента. Кроме того, в нескольких исследованиях использовалось значение минимальной площади просвета в стенте 7.0 мм^2 для прогнозирования ангиографического рестеноза [160, 162], хотя для определения данного порогового значения для артерий небольшого диаметра была выполнена оценка лишь небольшого числа наблюдений.

При выполнении стентирования под контролем ВСУЗИ также использовалось несколько других критериев, а именно: МПП в стенте, разделенная на среднюю площадь просвета референсных сегментов (МПП в стенте/СППРС) $\geq 90\%$ в исследованиях MUSIC [139] и AVID [155] и МППС/СППРС $\geq 80\%$ в исследовании RESIST (Рестеноз После Стентирования под Контролем ВСУЗИ) [163]. Однако, эти критерии, основанные на значении МПП в стенте/СППРС являются менее прогностически значимыми для результатов в отдаленном периоде, как показано в недавнем исследовании и предшествующих сообщениях [162, 164]. Кроме того, значение МПП в стенте, разделенной на среднюю площадь просвета референсных сегментов (МПП в стенте/СППРС) $\geq 55\%$ может стать другим полезным критерием ВСУЗИ для предсказания возможности рестеноза [146], хотя точное пороговое значение все еще остается спорным.

В случаях, когда невозможно достичь значение МПП в стенте 6.5 мм^2 , особенно в артериях небольшого диаметра, потенциально полезными могут стать некоторые взвешенные параметры, такие как МПП в стенте/СППРС, вместо абсолютного значения МПП в стенте [164].

Однако, главное ограничение исследований в этой области это то, что все они были основаны на стентах первого поколения при одинаково агрессивной тактике стентирования. Хотя имплантация с высоким давлением, используемая в этих исследованиях, связана с достижением большего диаметра стента [165], это, возможно, также способствует стимулированию дополнительной пролиферации гладкомышечных клеток в стенте и граничащих с ним сегментах артерии [166]. Ожидается, что стенты третьего поколения и имплантация при более низком давлении приведут к лучшим результатам. Фактически, в недавнем исследовании с использованием ВСУЗИ, оценивающим влияние различных моделей стента на гиперплазию интимы после имплантации в атеросклеротически измененные коронарные артерии человека, при использовании многофакторного анализа было показано, что матричный тип стента был единственным независимым предиктором степени гиперплазии интимы в отдаленном периоде ($p < 0.001$) [167].

Таким образом, роль ВСУЗИ в дальнейшем улучшении результатов стентирования при использовании современных моделей стентов должна быть установлена в будущих испытаниях.

Внутрисосудистая ультразвуковая картина улучшила наше понимание механизмов баллонной ангиопластики, коронарного стентирования и других вмешательств, таких как атерэктомия. Кроме того, использование ВСУЗИ для оценки отдаленных результатов стентирования выявило множество патофизиологических механизмов развития рестеноза в стенте [168].

Методика ВСУЗИ обеспечивает несколько преимуществ по сравнению с ангиографией при исследовании рестеноза в стенте. ВСУЗИ обеспечивает детализированное, высококачественное отображение поперечного среза

коронарных артерий *in vivo*. Используя эту технику отображения, можно *in vivo* изучить нормальную архитектуру коронарной артерии, главные компоненты атеросклеротической бляшки, а также изменения, которые встречаются в коронарных артериях при атеросклеротическом поражении. Можно обеспечить прямую визуализацию эхопозитивных (но плохо видимых при рентгенографии) структур стента из нержавеющей стали, которые трудно оценить при ангиографии [122, 123, 169]. Границы стента ясно различимы, легко измеряется площадь поперечного сечения в стенте. Таким образом, оценивая просвет и площадь поперечного сечения в стенте, можно определить степень неоинтимальной гиперплазии количественно.

Таким образом, ВСУЗИ может быть полезным при лечении рестеноза в стенте, помогая осуществить индивидуальный выбор инструмента и более точно оценить результаты вмешательства. Без сомнения, это имеет большое значение при исследовании различных методик лечения для данной проблемы. ВСУЗИ также иллюстрирует эффективность ингибирования пролиферации неоинтимы при использовании стентов с лекарственным покрытием [170-172].

Визуализация после вмешательства

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование также используется для обнаружения и корректировки лечения диссекций и других осложнений после вмешательства. Диссекции могут быть разделены на пять категорий:

1) Интимальная: Ограничена интимой или атеромой, не распространяется на медию.

2) С распространением на медию.

3) Адвентициальная: Распространение кнаружи от НЭМ.

4) Интрамуральная гематома: накопление крови в пределах меди и со смещением внутренней эластической мембраны внутрь и НЭМ наружу.

Входные и/или выходные фенестрации могут наблюдаться, могут не наблюдаться.

5) Внутрискелетная: Отслоение неоинтимальной гиперплазии от структур стента. Обычно наблюдается только после ангиопластики рестеноза в стенте.

Значимость диссекции может быть определена количественно в соответствии с: 1) глубиной (диссекция в границах бляшки, не доходящая до меди), 2) круговым распространением (в градусах дуги) с использованием транспортера, отцентрированного по просвету, 3) протяженностью, измеряемой при помощи моторизованного вытягивания датчика, 4) площадью поперечного сечения остаточного просвета (ППСОП) и 5) ППС внутрисосудистой диссекции. Может использоваться дополнительное описание диссекций, такие как: наличие ложного просвета, характеристика подвижного лоскута интимы, наличие кальциноза по границе диссекции и диссекции в непосредственной близости к краям стента. У меньшинства пациентов диссекция может не определяться при ВСУЗИ из-за подпора датчиком или из-за расположения под кальцинозом. Обычно такие диссекции можно визуализировать при ангиографии.

Результаты рандомизированных исследований

Так как множество одноцентровых и многоцентровых исследований продемонстрировало очень низкую частоту ангиографических и клинических рестенозов, иногда ниже 10% [139], были начаты многоцентровые рандомизированные исследования для дальнейшей оценки влияния применения внутрисосудистого ультразвукового исследования на клинический результат (например, на развитие рестеноза после имплантации стента). Фактически, на сегодняшний день существует только три рандомизированных многоцентровых исследования, связанные с этим вопросом: Рестеноз После Стентирования под Контролем ВСУЗИ (RESIST),

Оптимизация при Помощи ВСУЗИ для Уменьшения Частоты Рестенозов в Стенте (OPTICUS) и Ангиография по Сравнению с ВСУЗИ при Прямом Стентировании (AVID) [48, 159, 163]. Кроме того, в одноцентровом рандомизированном исследовании: «Стратегия Коронарной Ангиопластики и Стентирования под Контролем ВСУЗИ (SIPS)» было проверено понятие «необязательного» стентирования. Приблизительно 50% пациентов было рандомизировано на стентирование, остальным была выполнена только ангиопластика [155]. Исследование CRUISE (Может ли Практика Рутинного Использования ВСУЗИ Повлиять на Адекватное Расправление Стента) было задумано как исследование, предваряющее многоцентровое рандомизированное исследование, которое изучает различные схемы антитромбоцитарной терапии [158].

Удивительно, что ни в одном из рандомизированных исследований не было положительных данных по первичным конечным точкам: «ангиографический рестеноз» через 6 месяцев. Исследования SIPS и CRUISE, однако, показали положительные результаты во вторичных точках: «реваскуляризация целевого сосуда» через 9 месяцев (исследование CRUISE 8.5% и 15.3%, $p = 0.019$) и «клинически значимая реваскуляризация целевого сосуда» через 24 месяца (SIPS 17% и 29%, $p = 0.02$). В то время как была отмечена положительная тенденция по частоте рестеноза в пользу группы с использованием ультразвукового контроля в исследовании RESIST (22.5% и 28.8%, соответственно), исследование OPTICUS не показало таких данных (24.5% и 22.8%, соответственно). В этих двух исследованиях было два главных различия, которые, возможно, и привели к расхождению результатов. В исследовании RESIST пациенты были рандомизированы после того, как было выполнено стентирование с приемлемым ангиографическим результатом, а основной критерий расправления стента при ВСУЗИ - минимальная площадь просвета в стенте $\geq 80\%$ от среднего значения проксимального и дистального референсных сегментов. В исследовании OPTICUS пациенты были рандомизированы до начала

процедуры, оптимальное расправление стента оценивалось согласно критериям MUSIC (минимальная площадь просвета в стенте $\geq 90\%$ от референсной площади просвета, абсолютное значение площади просвета в стенте $> 9 \text{ мм}^2$) [139]. В исследовании RESIST предиктором рестеноза в стенте являлась только площадь поперечного сечения в стенте, в то время как анализ подгруппы в исследовании OPTICUS не выявил каких-либо тенденций (в отличие от основных результатов исследования). В представленных результатах исследования AVID было показано значительное преимущество при использовании ВСУЗИ (целевые поражения в нативных сосудах $> 3.25 \text{ мм}$, в венозных шунтах $> 3.5 \text{ мм}$), но эти данные были результатом post hoc анализа [155]. При сравнении результатов нескольких исследований (при использовании ВСУЗИ или без него (таблица 1), становится очевидно, почему исследование OPTICUS называют отрицательным. Увеличение площади просвета при ангиографическом контроле также было значительно больше, чем в других опубликованных данных с сопоставимыми диаметрами референсных сегментов, включая даже некоторые исследования под контролем ВСУЗИ. Это подчеркивается результатами дополнительного исследования с помощью внутрисосудистого ультразвука по сравнению результатов расправления стентов, достигнутых в обеих группах [173].

**Таблица 1. Исследования стентирования:
непосредственный результат**

Исследования	пре РД (мм)	пре МДП (мм)	пост МДП (мм)	Непосредственный результат (мм)
OPTICUS ВСУЗИ n = 229	2.98 ± 0.53	0.96 ± 0.36	3.02 ± 0.49	2.07 ± 0.50
OPTICUS АНГИО n = 228	3.00 ± 0.53	0.99 ± 0.33	2.92 ± 0.42	1.93 ± 0.41
RESIST ВСУЗИ n = 79	2.92	0.96 ± 0.37	2.57 ± 0.41	1.62 ± 0.43
RESIST АНГИО n = 76	2.97	1.02 ± 0.44	2.46 ± 0.46	1.45 ± 0.53
MUSIC n = 161	3.09 ± 0.49	1.13 ± 0.34	2.90 ± 0.36	1.79 ± 0.39
FINESS n = 341	2.80 ± 0.60	1.09 ± 0.43	2.60 ± 0.50	1.51 ± 0.51
Benestent II Stent, n = 414	2.96 ± 0.48	1.08 ± 0.28	2.69 ± 0.37	1.61 ± 0.39
Benestent I Stent, n = 262	2.99 ± 0.45	1.07 ± 0.33	2.48 ± 0.39	1.40 ± 0.44
STRESS n = 207	3.03 ± 0.42	0.77 ± 0.27	2.49 ± 0.43	1.72 ± 0.46

Основываясь на доступных в настоящее время данных, можно сделать следующие выводы: если можно ожидать оптимального расправления стента и если эти ожидания подтверждаются при анализе ангиографической картины, оцениваемой специалистом с «натренированными на ВСУЗИ глазами», то можно воздержаться от рутинного применения ультразвукового исследования. Однако, необходимо всегда использовать ВСУЗИ, если результаты ангиопластики или стентирования после выполнения контрольной ангиографии неясны. Чем более важная целевая артерия оценивается, тем ниже порог для использования внутрисосудистого ультразвука. Этот прагматический подход, который необходимо применять также из-за экономии времени и ресурсов, может быть изменен при условии появления на рынке эффективных совмещенных устройств по обоснованной

цене [133, 174].

Результаты современных европейских и американских клинических исследований по изучению результатов применения стентов с лекарственным покрытием были очень оптимистичными и признали этот новый инструмент как самый эффективный подход к предотвращению рестеноза в стенте [175-178]. Главная причина рестеноза в стенте (гиперплазия интимы) лучше визуализируется при использовании ВСУЗИ, чем при ангиографии. ВСУЗИ играет главную роль в оценке влияния различных препаратов на подавление роста неоинтимы, позволяя точно измерить диаметр просвета и толщину интимы. Кроме того, было опубликовано несколько сообщений о результатах ВСУЗИ в отдаленном периоде наблюдения для стентов с лекарственным покрытием. В этих работах сообщалось о так называемой поздней неадекватной аппозиции стентов, характеризующейся смещением стенок артерии относительно структур стента, что также сопровождалось расширением сосуда в отдаленном периоде наблюдения [179]. Хотя точное клиническое значение поздней неполной аппозиции все еще не ясно, может быть предложена более регулярная оценка просвета сосуда в более отдаленном периоде. Кроме того, ВСУЗИ также должно быть полезным при оптимизации имплантации стентов с лекарственным покрытием. Например, несмотря на резкое снижение частоты рестенозов в стентированном сегменте, развитие краевых рестенозов все еще остается проблемой. Хотя точный механизм этого явления не до конца ясен, повреждение артерии краем стента или остаточное поражение могут быть причиной краевого рестеноза после имплантации стента. В этом случае использование ВСУЗИ для точного измерения размера сосуда и протяженности поражения может минимизировать эти потенциальные причины краевого рестеноза. Кроме того, полное сопоставление структур стента к стенке сосуда важно для адекватного выделения лекарственного препарата. Таким образом, оценка аппозиции стента с лекарственным покрытием после его имплантации может оказаться

полезной для обеспечения максимальной эффективности этого типа стентов.

ВСУЗИ и интракоронарные физиологические исследования

Начавшись с исследования К. Gould с соавт. [180, 181], критически проанализировавшего связь анатомических проявлений и сопротивления кровотоку, дебаты в этой быстро развивающейся области продолжаются и с академической точки зрения и с практической при принятии клинического решения. В моделях на животных, используя сдавление коронарных артерий К. Gould с соавт. [182] продемонстрировали ухудшение коронарного резерва кровотока при уменьшении диаметра просвета более 50%. Современные технологии позволяют исследовать отношение давление-кровоток дистальнее коронарного стеноза в обычной клинической практике [47, 51, 52].

У большинства пациентов со стабильной стенокардией симптомы зависят преимущественно от способности стеноза снижать способность адаптации объема кровотока к метаболическим потребностям. Этот феномен хорошо характеризуется анализом **коронарного резерва кровотока**. Интракоронарный доплер может использоваться для оценки относительных изменений кровотока при использовании коронарных сосудорасширяющих препаратов.

В предварительном исследовании J. Moses с соавт. [183] изучили отношение между параметрами ВСУЗИ и интракоронарной доплеровской скоростью кровотока у 41 пациента с пограничными стенозами коронарных артерий. Они определили, что площадь референсного сегмента при ВСУЗИ и площадь просвета были значительно больше в поражениях с коронарным резервом ≥ 1.8 по сравнению с коронарным резервом < 1.8 . Однако, была выявлена слабая корреляция между минимальным диаметром просвета при ВСУЗИ и постстенотическим коронарным резервом ($r = 0.31$, $p = 0.045$), определенным при помощи интракоронарного доплеровского исследования. Интересно, что корреляция между количественной ангиографией и коронарным резервом была еще ниже. M. Kern с соавт. [184] и J. Ge с соавт.

[185] также показали, что коронарный резерв кровотока после коронарных вмешательств улучшается и коррелирует со значимостью остаточного стеноза по определению с помощью ВСУЗИ.

Напротив, А. Abizaid с соавт. [186] продемонстрировали, что минимальная площадь поперечного сечения по данным ВСУЗИ четко коррелировала ($r = 0.83$, $p < 0.0001$) с полученным при помощи доплеровской методики коронарным резервом кровотока. Кроме того, минимальная площадь поперечного сечения просвета до вмешательства $> 4 \text{ мм}^2$ определяла диагностическую точность в предсказании коронарного резерва кровотока ≥ 2 в 92% случаев. Кроме того, минимальный диаметр просвета $\geq 2 \text{ мм}$ при ВСУЗИ также определял диагностическую точность при идентификации коронарного резерва кровотока ≥ 2 в 89% случаев. В этом исследовании корреляция между минимальной площадью просвета и коронарным резервом сохранилась, хотя и снизилась после ангиопластики ($r = 0.51$, $p = 0.006$) и после имплантации стента ($r = 0.62$, $p = 0.03$). При многофакторном линейном регрессивном анализе используются независимые факторы коронарного резерва кровотока, включая измеренную при помощи ВСУЗИ минимальную площадь поперечного сечения просвета, ангиографические данные о протяженности поражения и сахарный диабет. Значение площади просвета по ВСУЗИ на уровне 4 мм^2 также обеспечивает хорошую корреляцию с клиническим результатом.

Наконец, некоторые коммерчески доступные катетеры ВСУЗИ на основе фазированного сигнала позволяют выполнять визуализацию интракоронарного кровотока. Окрашенный в красный цвет кровоток может быть полезным при определении границ просвета у больных со сложной анатомией или диссекцией коронарных артерий. Предварительные данные также показывают, что оценка кровотока может быть получена из анализа частоты декорреляции оцифрованных радиочастотных ультразвуковых эхосигналов [187, 188]. Впоследствии, информация о кровотоке могла быть добавлена на изображение ВСУЗИ, используя цветное наложение.

Интегрирование скоростных компонентов крови на изображение позволяет выполнять вычисление значения объемного кровотока. Предварительная оценка этого метода на животных весьма многообещающа [187, 188].

Фракционный резерв кровотока - физиологический показатель, специфичный для кровотока по эпикардиальным коронарным артериям, который может быть легко получен при помощи специального проводника для измерения давления во время максимальной гиперемии [189]. Поэтому сравнение данных ВСУЗИ с этим показателем, в настоящее время ставшим «золотым стандартом» для оценки функциональной значимости стеноза эпикардиальной коронарной артерии представляет большой интерес. Корреляция между этими двумя методами перед коронарным вмешательством была хорошо установлена, еще раз подтверждая адекватность данных, полученных при помощи ВСУЗИ. Однако, преимущества и недостатки каждой из методик все еще остаются проблемой для обсуждения, в связи с чем необходимо дальнейшее их изучение.

А. Такаги с соавт. [51] изучили 51 пациента с поражением коронарных артерий при помощи ВСУЗИ и проводника для измерения давления. Минимальная площадь просвета показала положительную корреляцию со значением фракционного резерва кровотока ($r = 0.62$, $p < 0.0001$), площадь просвета в процентах - отрицательную корреляцию ($r = 0.60$, $p < 0.0001$). В этом исследовании параметры ККА, включая длину поражения и выраженность стеноза, также являлись предикторами патологического фракционного резерва кровотока (минимальный диаметр просвета < 1.5 мм [чувствительность 92%, специфичность 92%] и диаметр стенозированного участка в процентах [чувствительность 88%, специфичность 89%]). При ВСУЗИ минимальная площадь просвета < 3 мм² (чувствительность 83%, специфичность 92%) и площадь стенозированного сегмента в процентах $> 60\%$ (чувствительность 92%, специфичность 89%) были лучшими пороговыми значениями для максимизации чувствительности и специфичности. Площадь стенозированного сегмента в процентах по

данным ВСУЗИ была самым значимым независимым определяющим фактором для фракционного резерва кровотока. Интересно, что эти исследования продемонстрировали, что при минимальной площади поперечного сечения по данным ВСУЗИ $< 3 \text{ мм}^2$ площадь просвета стенозированного сегмента в процентах составляла $\geq 60\%$, что со 100%-ой точностью позволяло спрогнозировать значение фракционного резерва кровотока по данным с датчика давления < 0.75 (пороговое значение для ишемии).

Позже Т. Такаюта с соавт. [190] использовали трехмерную реконструкцию ВСУЗИ для возможности предсказания физиологического значения коронарного стеноза. Минимальная площадь просвета по данным ВСУЗИ коррелировала с фракционным резервом кровотока ($r^2 = 0.55$, $p = 0.003$) и градиентом давления ($r^2 = 0.52$, $p = 0.003$). Кроме того, длина поражения также имела хорошую корреляцию с градиентом давления ($r^2 = 0.45$, $p = 0.0007$). При многофакторном анализе единственным независимым предиктором фракционного резерва кровотока было отношение минимальной площади просвета к длине поражения по данным ВСУЗИ. Более того, градиент давления, предсказанный по данным ВСУЗИ, хорошо коррелировал со значением градиента, измеренным непосредственно. Был сделан следующий вывод: физиологическая значимость коронарных поражений главным образом определяется площадью просвета и длиной поражения, что может быть измерено при 3D внутрисосудистом ультразвуковом исследовании.

С. Briguori с соавт. [191] также сравнили данные ВСУЗИ со значениями фракционного резерва кровотока, исследовав 53 поражения с пограничным сужением просвета по данным коронарной ангиографии. Используя кривые ROC, они идентифицировали стеноз по площади $> 70\%$ (чувствительность 100%, специфичность 68%), минимальный диаметр просвета $< 1.8 \text{ мм}$ (чувствительность 100%, специфичность 66%), минимальную площадь просвета $< 4 \text{ мм}^2$ (чувствительность 92%, специфичность 56%) и длину

поражения > 10 мм (чувствительность 41%, специфичность 80%) как лучшие пороговые значения при сопоставлении со значением фракционного резерва кровотока < 0.75 . Во всех поражениях со стенозом в области бляшки $< 70\%$ значение фракционного резерва кровотока составляло > 0.75 . Кроме того, одновременная оценка площади стеноза в процентах и минимального диаметра просвета увеличивают значение ВСУЗИ для определения функционального значения стеноза коронарной артерии. В этом исследовании не было обнаружено никакой корреляции между данными по ВСУЗИ о площади бляшки или структурном составе бляшки и фракционным резервом кровотока, что указывает на то, что этот показатель определяет сужение внутрисосудистого просвета, а не размер атеросклеротической бляшки в стенке сосуда. D. Brosh с соавт. [192] недавно подвергли сомнению важность протяженности поражения как главного анатомического фактора, влияющего на физиологические параметры.

Наконец, в других исследованиях была сделана попытка оценки относительного значения ВСУЗИ и измерения давления при помощи проводника для оптимальной имплантации стента. Это важно, так как в нескольких исследованиях было продемонстрировано, что минимальная площадь просвета в стенте по данным ВСУЗИ - более значимый показатель рестеноза, чем ангиографические параметры [156, 158, 193]. Результаты могут отличаться в зависимости от типа используемого стента (проволочный стент по сравнению с матричным). В исследовании C. Hanekamp с соавт. [194] после имплантации проволочного стента в коронарную артерию конкордантность при фракционном резерве кровотока > 0.94 (анализ по Cox) с установленными критериями ВСУЗИ для оптимальной имплантации стента составила 94%. Интересно, это значение соответствует нижней границе нормального диапазона фракционного резерва кровотока. Из 81 совместного исследования ВСУЗИ и коронарного давления 91% были конкордантны. Напротив, количественная коронарография показала низкую частоту конкордантности с ВСУЗИ (48%) и фракционным резервом кровотока (46%).

Это исследование подтверждает значение ВСУЗИ для оптимизации имплантации стента и показывает, что ККА недостаточно для этой цели.

В исследовании матричных стентов D. Katritsis с соавт. [195] показали хорошую конкордантность между ВСУЗИ и интракоронарным давлением, когда значения фракционного резерва кровотока были меньше 0.91 или больше 0.94. Однако, значения фракционного резерва кровотока между 0.91 и 0.94 составили большую трудность для интерпретации. Наконец, в многоцентровом исследовании, W. Fearon с соавт. [196] продемонстрировали, что фракционный резерв кровотока < 0.96 является предиктором субоптимального результата стентирования. Однако, фракционный резерв кровотока > 0.96 не является надежным предиктором оптимального результата (прогностическая точность 62%). Другими словами, было отмечено значительное количество пациентов, у которых фракционный резерв кровотока был оптимален (> 0.96), но результаты по данным ВСУЗИ оставались субоптимальными (специфичность 58%). Кроме того, это исследование поставило дополнительные вопросы относительно потенциальной переоценки фракционного резерва кровотока у больных, у которых может потребоваться большая доза интракоронарно введенного аденозина для достижения полного расширения микроциркуляторного русла. Особенно важно добиться максимальной гиперемии после стентирования, так как определение незначительного градиента необходимо для дифференцировки оптимальной и субоптимальной имплантации стента. Кроме того, препятствия кровотоку, встречающиеся вне стента и недостаточная чувствительность фракционного резерва кровотока для обнаружения небольшого градиента могут также влиять на результат.

Список литературы

1. Демин В.В. Клиническое руководство по внутрисосудистому ультразвуковому исследованию. – О.: ИПК Южный Урал, 2005. – 400 с.

2. Vlodaver Z., Frech R., Van Tassel R.A. et al. Correlation of the antemortem coronary arteriogram and the postmortem specimen. *Circulation* 1973; 47:162-9.
3. Grondin C.M., Dyrda I., Pasternac A. et al. Discrepancies between cineangiographic and postmortem findings in patients with coronary artery disease and recent myocardial revascularization. *Circulation* 1974; 49:703-8.
4. Arnett E.N., Isner J.M., Redwood D.R. et al. Coronary artery narrowing in coronary heart disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings. *Ann Intern Med* 1979; 91:350-6.
5. Isner J.M., Kishel J., Kent K.M. et al. Accuracy of angiographic determination of left main coronary arterial narrowing. Angiographic-histologic correlative analysis in 28 patients. *Circulation* 1981; 63:1056-64.
6. Porter T.R., Sears T., Xie F. et al. Intravascular ultrasound study of angiographically mildly diseased coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1858-65.
7. Alfonso F., Macaya C., Goicolea J. et al. Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary segments in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 1994; 127:536-44.
8. Mintz G.S., Painter J.A., Pichard A.D. et al. Atherosclerosis in angiographically «normal» coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1479-85.
9. Acker J.D., Cole C.A., Mauney K.A. et al. Duplex carotid ultrasound. *Neuroradiology* 1986; 28:608-17.
10. Pignoli P., Tremoli E., Poli A. et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74:1399-406.
11. Blankenhorn D.H., Chin H.P., Conover D.J. et al. Ultrasound observation on pulsation in human carotid artery lesions. *Ultrasound Med Biol* 1988; 14:583-7.
12. Ryan T., Armstrong W.F., Feigenbaum H. Prospective evaluation of the left

- main coronary artery using digital two dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:807-12.
13. Taams M.A., Gussenhoven E.J., Cornel J.H. et al. Detection of left coronary artery stenosis by transesophageal echocardiography. *Eur Heart J* 1988; 9:1162-6.
 14. Yoshida K., Yoshikawa J., Hozumi T. et al. Detection of left main coronary artery stenosis by transesophageal color Doppler and two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1990; 81:1271-6.
 15. McPherson D.D., Hiratzka L.F., Lamberth W.C. et al. Delineation of the extent of coronary atherosclerosis by high-frequency epicardial echocardiography. *N Engl J Med* 1987; 316:304-9.
 16. Mallery J.A., Gregory K., Morcos N.C. et al. Evaluation of an ultrasound balloon dilatation imaging catheter (abstr.). *Circulation* 1987; 76:371.
 17. Yock P.G., Linker D.T., Thapliyal H.V. et al. Real-time, two-dimensional catheter ultrasound: a new technique for high resolution intravascular imaging (abstr.). *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:130.
 18. Pandian N.G., Kreis A., Brockway B. et al. Ultrasound angioscopy: real-time, two-dimensional, intraluminal ultrasound imaging of blood vessels. *Am J Cardiol* 1988; 62:493-4.
 19. Hodgson J.M., Graham S.P., Savakus A.D. et al. Clinical percutaneous imaging of coronary anatomy using an over-the-wire ultrasound catheter system. *Int J Card Imaging* 1989; 4:187-93.
 20. Mintz G.S., Nissen S.E., Anderson W.D. et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1478-92.
 21. Nissen S.E., Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001; 103:604-16.
 22. Bruining N., von Biergelen C., Di Mario C. et al. Reconstruction of ICUS

- images based on an ECG-Gated pull back device. En: *Computers in Cardiology*. Los Alamitos: Institute of Electrical and Electronics Engineers Computer Society; 2000:633-636.
23. Elizaga J., Botas J., Soriano J. Intracoronary ultrasound: image interpretation. Basic diagnostic concepts. Normal morphology and patterns of disease. In: Alfonso F., Botas J., editor. *Intracoronary diagnostic techniques*. McGraw-Hill/Interamericana, Madrid, 2003; 83-84.
 24. Di Mario C., The SHK, Madretsma S. et al. Detection and characterization of vascular lesions by intravascular ultrasound: an in vitro study correlated with histology. *J Am Soc Echocardiogr* 1992; 5:135-46.
 25. Nishimura R.A., Edwards W.D., Warnes C.A. et al. Intravascular ultrasound imaging: in vitro validation and pathologic correlation. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:145-54.
 26. Siegel R.J., Chae J.S., Maurer G. et al. Histopathologic correlation of the three-layered intravascular ultrasound appearance of normal adult human muscular arteries. *Am Heart J* 1993; 126:872-8.
 27. Tobis J.M., Mallery J., Mahon D. et al. Intravascular ultrasound imaging of human coronary arteries in vivo. Analysis of tissue characterizations with comparison to in vitro histological specimens. *Circulation* 1991; 83:913-26.
 28. Fitzgerald P.J., St Goar F.G., Connolly A.J. et al. Intravascular ultrasound imaging of coronary arteries. Is three layers the norm? *Circulation* 1992; 86:154-8.
 29. Gussenhoven E.J., Frietman P.A., The S.H. et al. Assessment of medial thinning in atherosclerosis by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1991; 68:1625-32.
 30. Gussenhoven E.J., Essed C.E., Lancee C.T. et al. Arterial wall characteristics determined by intravascular ultrasound imaging: an in vitro study. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:947-52.
 31. Potkin B.N., Bartorelli A.L., Gessert J.M. et al. Coronary artery imaging with intravascular high-frequency ultrasound. *Circulation* 1990; 81:1575-85.

32. Ge J., Erbel R., Zamorano J. et al. Coronary artery remodeling in atherosclerotic disease: an intravascular ultrasonic study in vivo. *Coron Artery Dis* 1993; 4:981-6.
33. Glagov S., Weisenberg E., Zarins C.K. et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316:1371-5.
34. Hermiller J.B., Tenaglia A.N., Kisslo K.B. et al. In vivo validation of compensatory enlargement of atherosclerotic coronary arteries. *Am J Cardiol* 1993; 71:665-8.
35. Losordo D.W., Rosenfield K., Kaufman J. et al. Focal compensatory enlargement of human arteries in response to progressive atherosclerosis. In vivo documentation using intravascular ultrasound. *Circulation* 1994; 89:2570-7.
36. Mintz G.S., Kent K.M., Pichard A.D. et al. Contribution of inadequate arterial remodeling to the development of focal coronary artery stenoses. An intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997; 95:1791-8.
37. Pasterkamp G., Wensing P.J., Post M.J. et al. Paradoxical arterial wall shrinkage may contribute to luminal narrowing of human atherosclerotic femoral arteries. *Circulation* 1995; 91:1444-9.
38. Hiro T., Leung C.Y., Guzman S. et al. Are «soft echoes» really soft?: ultrasound assessment of mechanical properties in human atherosclerotic tissue. *Circulation* 1995; 92:I-649.
39. Mintz G.S., Douek P., Pichard A.D. et al. Target lesion calcification in coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1149-55.
40. Tuzcu E.M., Berkalp B., De Franco A.C. et al. The dilemma of diagnosing coronary calcification: angiography versus intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:832-8.
41. Mintz G.S., Popma J.J., Pichard A.D. et al. Limitations of angiography in the assessment of plaque distribution in coronary artery disease: a systematic study of target lesion eccentricity in 1446 lesions. *Circulation* 1996; 93:924-31.

42. Nissen S.E., Gurley J.C., Grines C.L. et al. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991; 84:1087-1099.
43. Alfonso F. Videodensitometric versus edge-detection quantitative angiography. Insights from intravascular ultrasound imaging. *Europ Heart J* 2000; 21:604-607.
44. Fuessl R.T., Mintz G.S., Pichard A.D. et al. In vivo validation of intravascular ultrasound length measurements using a motorized transducer pull-back system. *Am J Cardiol* 1996; 77:1115-1158.
45. Rosenfield K., Losordo W., Ramaswany K. et al. Three-dimensional reconstruction of human coronary and peripheral arteries from images recorded during two-dimensional intravascular ultrasound examinations. *Circulation* 1991; 84:1938-1956.
46. Scanlon P.J., Faxon D.P., Audet A.M. et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report from the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on coronary angiography). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1756-1824.
47. Kern M.J. Coronary physiology revisited. Practical insights from the cardiac catheterization laboratory. *Circulation* 2000; 101:1344-1351.
48. Di Mario C., Gorge R., Peters R. et al. on behalf of the working group of echocardiography of the European Society of Cardiology. Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound. *Europ Heart J* 1998; 19:207-229.
49. Alfonso F., Macaya C., Goicolea J. et al. Determinants of coronary compliance in patients with coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:879-884.
50. Nakatani S., Yamagishi M., Tamai J. Et al. Assessment of coronary artery dis-tensibility by intravascular ultrasound. Application of simultaneous measurements of luminal area and pressure. *Circulation* 1995; 91:2904-2910.
51. Takagi A., Tsurumi Y., Ishii Y. et al. Clinical potential of intravascular

- ultrasound for physiological assessment of coronary stenosis. Relationship between quantitative ultrasound tomography and pressure-derived fractional flow reserve. *Circulation* 1999; 100:250-255.
52. Hanekamp C.E.E., Koolen J.J., Pijls N.H.J. et al. Comparison of quantitative angiography, intravascular ultrasound and coronary pressure measurement to assess optimum stent deployment. *Circulation* 1999; 99:1015-1021.
53. Hausmann D., Friedrich G., Soni B. et al. Validation of automatic border detection in intravascular ultrasound images. *Echocardiography* 1996; 6:599-608.
54. Ge J. Erbel R. Rupprecht HJ. et al. Comparison of intravascular ultrasound and angiography in the assessment of myocardial bridging. *Circulation* 1994; 89:1725-32.
55. Weissman N.J., Palacios I.F., Weyman A.E. Dynamic expansion of the coronary arteries: implications for intravascular ultrasound measurements. *Am Heart J* 1995; 130:46-51.
56. Wong M., Edelstein J., Wollman J. et al. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. Verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb* 1993; 13:482-6.
57. Alfonso F., Macaya C., Goicolea J. et al. Angiographic changes (Dotter effect) produced by intravascular ultrasound imaging before coronary angioplasty. *Am Heart J* 1994; 128:244-251.
58. Alfonso F., Goicolea J., Perez et al. Intracoronary ultrasound before coronary interventions: a prospective comparison of two different catheters. *Cath Cardiovasc Diagn* 1997; 40:33-39.
59. Di Mario C., Madretsma S., Linker D. et al. The angle of incidence of ultrasonic beam: a critical factor for image quality in intravascular ultrasonography. *Am Heart J* 1993; 125:442-448.
60. Abizaid A.S., Mintz G.S., Abizaid A. et al. One-year follow-up after intravascular ultrasound assessment of moderate left main coronary artery disease in patients with ambiguous angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1999;

- 34:707-715.
61. ten Hoff H., Korbijn A., Smith T.H. et al. Imaging artifacts in mechanically driven ultrasound catheters. *Int J Card Imaging* 1989; 4:195-9.
 62. Batkoff B.W., Linker D.T. Safety of intracoronary ultrasound: data from a Multi-center European Registry. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 38:238-41.
 63. Hausmann D., Erbel R., Alibelli-Chemarin M.J. et al. The safety of intracoronary ultrasound. A multicenter survey of 2207 examinations. *Circulation* 1995; 91:623-30.
 64. Lopez-Palop R., Botas J., Elizaga J. et al. Feasibility and safety of intracoronary ultrasound. Experience of a single center. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52:415-21.
 65. Pinto F.J., St Goar F.G., Gao S.Z. et al. Immediate and one-year safety of intracoronary ultrasonic imaging. Evaluation with serial quantitative angiography. *Circulation* 1993; 88:1709-14.
 66. Dijkstra J., Wahle A., Koning G. et al. Quantitative coronary ultrasound: state of the art. In: Reiber J.H.C., van der Wall E.E. (editors). What's new in Cardiovascular Imaging. *Dordrecht: Kluwer Academic Publishers*, 1998; 79-94.
 67. Kitney R., Moura L., Straughan K. 3-D visualization of arterial structures using ultrasound and voxel modelling. *Int J Cardiac Imag* 1989; 4:135-143.
 68. Mintz G.S., Pichard A.D., Satler L.F. et al. Three-dimensional intravascular ultrasonography: reconstruction of endovascular stents in vitro and in vivo. *Clin Ultrasound* 1993; 21:609-615.
 69. Eggebrecht H., Baumgart D., von Birgelen C. et al. Assessment of postangioplasty coronary dissection by three-dimensional intravascular ultrasound. *J Intervent Cardiol* 1999; 12:519-520.
 70. von Birgelen C., Mintz G.S., de Feyter P.J. et al. Reconstruction and quantification with three-dimensional intracoronary ultrasound: an update on techniques, challenges, and future directions. *Eur Heart J* 1997; 18:1056-1067.
 71. Laban M., Oomen J.A., Slager C.J. et al. ANGUS: a new approach to three-

- dimensional reconstruction of coronary vessels by combined use of angiography and intravascular ultrasound. In: *Computers in Cardiology 1995*, Vienna, AT: *IEEE Computer Society Press*, 1995; 325-328.
72. Evans J.L., Ng K.H., Wiet S.G. et al. Accurate three-dimensional reconstruction of intravascular ultrasound data: spatially correct three-dimensional reconstructions. *Circulation* 1996; 93:567-576.
73. Li W., von Birgelen C., Di Mario C. et al. Semi-automatic contour detection for volumetric quantification of intracoronary ultrasound. In: *Computers in Cardiology 1994*. Los Alamitos, CA: *IEEE Computer Society Press*, 1994; 277-280.
74. von Birgelen C., Di Mario C., Li W. et al. Morphometric analysis in three-dimensional intracoronary ultrasound: an in-vitro and in-vivo study using a novel system for the contour detection of lumen and plaque. *Am Heart J* 1996; 132:516-527.
75. von Birgelen C., van der Lugt A., Nicosia A. et al. Computerized assessment of coronary lumen and atherosclerotic plaque dimensions in three-dimensional intravascular ultrasound correlated with histomorphometry. *Am J Cardiol* 1996; 78:1202-1209.
76. Peters R.J.G., Kok W.E.M., Rijsterborgh H. et al. Reproducibility of quantitative measurements from intracoronary ultrasound images. *Eur Heart J* 1996; 17:1593-1599.
77. Gil R., von Birgelen C., Prati F. et al. Usefulness of three-dimensional reconstruction for interpretation and quantitative analysis of intracoronary ultrasound during stent deployment. *Am J Cardiol* 1996; 77:761-764.
78. Prati F., Di Mario C., Gil R. et al. Usefulness of on-line three-dimensional reconstruction of intracoronary ultrasound for guidance of stent deployment. *Am J Cardiol* 1996; 77:455-461.
79. von Birgelen C., Mintz G.S., Nicosia A. et al. Electrocardiogram-gated intravascular ultrasound image acquisition after coronary stent deployment facilitates on-line three-dimensional reconstruction and automated lumen

- quantification. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:436-443.
80. von Birgelen C., de Vrey E.A., Mintz G.S. et al. ECG-gated three-dimensional intravascular ultrasound: feasibility and reproducibility of an automated analysis of coronary lumen and atherosclerotic plaque dimensions in humans. *Circulation* 1997; 96:2944-2952.
 81. Maurincomme E., Finet G., Reiber J.H.C. et al. Quantitative intravascular ultrasound imaging: evaluation of an automated approach. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(Suppl.):354A.
 82. Matar F.A., Mintz G.S., Douek P. et al. Coronary artery lumen volume measurement using three-dimensional intravascular ultrasound: validation of a new technique. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994; 33:214-220.
 83. Klingensmith J.D., Shekhar R., Vince D.G. et al. Evaluation of three-dimensional segmentation algorithms for the identification of luminal and medial-adventitial borders in intravascular ultrasound images. *IEEE Trans Med Imaging* 2000; 19:996-1011.
 84. Sonka M., Liang W., Zhang X. Et al. Three-dimensional automated segmentation of coronary wall and plaque from intravascular ultrasound pullback sequences. In: *Computers in Cardiology 1995*. Los Alamitos, CA: *IEEE Computer Society Press*, 1995; 637-640.
 85. Sonka M., Zhang X., Siebes M. et al. Segmentation of intravascular ultrasound images: A knowledge-based approach. *IEEE Trans on medical imaging* 1995; 14:719-732.
 86. von Birgelen C., Klinkhart W., Mintz G.S. et al. Plaque distribution and vascular remodeling of ruptured and nonruptured coronary plaques in the same vessel: an intravascular ultrasound study in vivo. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1864-1870.
 87. von Birgelen C., Mintz G.S., de Vrey E.A. et al. Atherosclerotic coronary lesions with inadequate compensatory enlargement have smaller plaque and vessel volumes: observations with three-dimensional intravascular ultrasound in vivo. *Heart* 1998; 79:137-143.

88. von Birgelen C., Mintz G.S., de Vrey E.A. et al. Preintervention lesion remodeling affects operative mechanisms of balloon-optimized directional atherectomy procedures: a volumetric study with three-dimensional intravascular ultrasound. *Heart* 2000; 83:192-197.
89. von Birgelen C., Di Mario C., Serruys P.W. Structural and functional characterization of an intermediate stenosis with intracoronary ultrasound and Doppler: A case of «reverse Glagovian modeling». *Am Heart J* 1996; 132:694-696.
90. Scharl M., Bocksch W., Koschyk D.H. et al. for the GAIN-Study Investigators. Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104:387-392.
91. Wilson L.S., Neale M.L., Talhami H.E. et al. Preliminary results from attenuationslope mapping of plaque using intravascular ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1994; 20:529-542.
92. Lizzi F.L., Greenebaum M., Feleppa E.J. et al. Theoretical framework for spectrum analysis in ultrasonic tissue characterization. *J Acoust Soc Am* 1983; 73:1366-1373.
93. Spencer T., Ramo M.P., Salter D.M. et al. Characterisation of atherosclerotic plaque by spectral analysis of 30 MHz intravascular ultrasound radio frequency data. *Proc IEEE Ultrason Sympos* 1996; 2:1073-1076.
94. Moore M.P., Spencer T., Salter D.M. et al. Characterisation of coronary atherosclerotic morphology by spectral analysis of radiofrequency signal: in vitro intravascular ultrasound study with histological and radiological validation. *Heart* 1998; 79:459-467.
95. Nair A., Kuban B.D., Tuzcu E.M. et al. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002; 106:2200-2206.
96. Rioufol G., Finet G., Ginon I. et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study.

- Circulation* 2002; 106:804-8.
97. Tanaka A., Shimada K., Sano T. et al. Multiple plaque rupture and c-reactive protein in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1594-9.
 98. Rodriguez-Granillo G.A., Garcia-Garcia H.M., Mc Fadden E.P. et al. In vivo intravascular ultrasound-derived thin cap fibroatheroma detection using ultrasound radiofrequency data analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:2038-42.
 99. Wang J.C., Normand S.L.T., Mauri L. et al. Coronary artery spatial distribution of acute myocardial infarction occlusions. *Circulation* 2004; 110:278-284.
 100. Valgimigli M., Rodriguez-Granillo G.A., Garcia-Garcia H.M. et al. Distance from the ostium as an independent determinant of coronary plaque composition in vivo: an intravascular ultrasound study based radiofrequency data analysis in humans. *Eur Heart J* 2006; 27:655-663.
 101. Schoenhagen P., Ziada K.M., Kapadia S.R. et al. Extent and direction of arterial remodeling in stable vs. unstable coronary syndromes. An intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000; 101:598-603.
 102. Rodriguez-Granillo G.A., Serruys P.W., Garcia-Garcia H.M. et al. Coronary artery remodeling is related to plaque composition. *Heart* 2006; 92:388-91.
 103. Kaski J.C., Chester M.R., Chen L. et al. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris. The role of complex stenosis morphology. *Circulation* 1995; 92:2058-2065.
 104. Mercado N., Maier W., Boersma E. et al. Clinical and angiographic outcome of patients with mild coronary lesions treated with balloon angioplasty or coronary stenting. Implications for mechanical plaque sealing. *Eur Heart J* 2003; 24:541-51.
 105. Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P. et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1262-75.
 106. Kinlay S. What has intravascular ultrasound taught us about plaque biology? *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3:260-266.

107. Patwari P., Weissman N.J., Boppart S.A. et al. Assessment of coronary plaque with optical coherence tomography and high-frequency ultrasound. *Am J Cardiol* 2000; 85:641-644.
108. Jang I.K., Bouma B.E., Kang D.H. et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:604-609.
109. Nishioka T., Amanullah A.M., Luo H. et al. Clinical validation of intravascular ultrasound imaging for assessment of coronary stenosis severity. Comparison with stress myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1870-1878.
110. Abizaid A.S., Mintz G.S., Mehran R. et al. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty was not performed based on intravascular ultrasound findings. Importance of lumen dimensions. *Circulation* 1999; 100:256-261.
111. Kern M.J., Donohue T.J., Aguirre F.V. et al. Clinical outcome of deferring angioplasty in patients with normal translesional pressure-flow velocity measurements. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:178-187.
112. Bech G.J., De Bruyne B., Bonnier H.J. et al. Long-term follow-up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:841-847.
113. Hermiller J.B., Buller C.E., Tenaglia A.N. et al. Unrecognised left main coronary artery disease in patients undergoing interventional procedures. *Am J Cardiol* 1993; 71:173-176.
114. Nishimura R.A., Higano S.T., Holmes D.R. Use of intracoronary ultrasound imaging for assessing left main coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:134-140.
115. Gerber T.C., Erbel R., Gorge G. et al. Extent of atherosclerosis and remodelling of the left main coronary artery determined by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1994; 73:666-671.

116. Escaned J., Flores A., Garcia P. et al. Guidewire-induced coronary pseudostenosis as a source of error during physiological guidance of stent deployment. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2000;51:91-94.
117. Alfonso F., Delgado A., Magalhaes D. et al. Value of intravascular ultrasound in the assessment of coronary pseudostenosis during coronary interventions. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1999; 46:327-332.
118. Pinto F.J., St.Goar F.G., Fischell T.A. et al. Nitroglycerine-induced coronary vasodilation in cardiac transplant recipients: Evaluation with in vivo intravascular ultrasound. *Circulation* 1992; 85:69-77.
119. Honye J., Mahon D.J., Jain A. et al. Morphological effects of coronary balloon angioplasty in vivo assessed by intravascular ultrasound imaging. *Circulation* 1992; 85:1012-1025.
120. Gerber T.C., Erbel R., George G. et al. Classification of morphologic effects of percutaneous transluminal coronary angioplasty assessed by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1992; 70:1546-54.
121. Umans V.A. , BaptistaJ., Di Mario C. Et al. Angiographic, ultrasonic and angioscopic assessment of the coronary artery wall and lumen area configuration after directional atherectomy: the mechanism revisited. *Am Heart J* 1995; 130:217-227.
122. Nakamura S., Colombo A., Gaglione A. et al. Intracoronary ultrasound observations during stent implantation. *Circulation* 1994; 89:2026-34.
123. Colombo A., Hall P., Nakamura S. et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91:1676-88.
124. St. Goar F.G., Pinto F.J., Alderman E.L. et al. Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients; In vivo evidence of «angiographically silent» intimal thickening. *Circulation* 1992; 85:979-987.
125. Pinto F.J., Chenzbraun A., St.Goar F.G. et al. Feasibility of Serial Intracoronary Ultrasound Imaging for Assessment of Progression of Intimal Proliferation in Cardiac Transplant Recipients. *Circulation* 1994; 90:2348-

- 2355.
126. Kearney P., Koch L., Ge J. et al. Differences in morphology of stable and unstable coronary lesions and their impact on the mechanism of angioplasty. An in vivo study with IVUS. *Eur Heart J* 1996; 17:721-30.
 127. Boksh W.G., Scharfl M., Beckmann S.H. Intravascular ultrasound imaging in patients with acute myocardial infarction: comparison with chronic stable angina pectoris. *Coron Art Dis* 1994; 5:727-35.
 128. Stone G.W., Hodgson J.M., St. Goar F.G. et al. for the clinical outcomes with ultrasound trial (CLOUT) investigators. Improved procedural results of coronary angioplasty with intravascular ultrasound guided balloon sizing. *Circulation* 1997; 95:2044-52.
 129. Abizaid A., Pichard A.D., Mintz G.S. et al. Acute and long-term results of an IVUS-guided PTCA/provisional stent implantation strategy. *Am J Cardiol* 1999; 84:1381-4.
 130. Schroeder S., Baumbach A., Haase K.K. et al. Reduction of restenosis by vessel size adapted percutaneous transluminal coronary angioplasty using intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1999; 83:875-9.
 131. Haase K.K., Athanasiadis A., Mahrholdt H. et al. Acute and one year follow-up results after vessel size adapted PTCA using intracoronary ultrasound. *Eur Heart J* 1998; 19:263-272.
 132. Loffler W. Registry of the German Arbeitsgemeinschaft der leitenden Krankenhaus-Kardiologen (ALKK), report of the year 2001 (personal correspondence).
 133. Mudra H., Klauss V., Blasini R. et al. Ultrasound guidance of Palmatz-Schatz intracoronary stenting with a combined intravascular ultrasound balloon catheter. *Circulation* 1994; 90:1252-1261.
 134. Moussa I., Di Mario C., Di Francesco L. et al. Subacute Stent Thrombosis and the Anticoagulation Controversy: Changes in Drug Therapy, Operator Technique, and the Impact of Intravascular Ultrasound. *Am J Cardiol* 1997; 78(suppl 3A):13-17.

135. de Feyter P.J., Kay P., Disco C. et al. Reference chart derived from post-stent-implantation intravascular ultrasound predictors of 6-month expected restenosis on quantitative coronary angiography. *Circulation* 1999; 100:1777-83.
136. Metz J.A., Mooney M.R., Walter P.D. et al. Significance of edge tears in coronary stenting: initial observations from the STRUT registry (Abstr). *Circulation* 1995; 92 (Suppl):I-546.
137. Uren N.G., Schwarzacher S.P., Metz J.A. et al. Predictors and outcomes of stent thrombosis. An intravascular ultrasound registry. *Eur Heart J* 2002; 23:124-132.
138. Kuntz R.E., Baim D.S. Defining coronary restenosis: newer clinical and angiographic paradigms. *Circulation* 1993; 88:1310-1323.
139. DeJaegere P., Mudra H., Figulla H. et al. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment: Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the multicenter ultrasound stenting in coronaries study (MUSIC study). *Eur Heart J* 1998; 19:1214-1223.
140. Serruys P.W., van der Giessen W., Garcia E. et al. Clinical and angiographic results with the Multi-Link stent implanted under ultrasound guidance (WEST-2 study). *J Invas Cardiol* 1998; 10:20B-27B.
141. Schwartz R.S., Huber K.C., Murphy J.G. et al. Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: Results in a porcine model. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:267-274.
142. Staab M.E., Srivatsa S.S., Lerman A. et al. Arterial remodeling after experimental injury is highly dependent on adventitial injury and histopathology. *Int J Cardiol* 1997; 58:31-40.
143. Ge J., Liu F., Gorge G. et al. Angiographically «silent» plaque in the left main coronary artery detected by intravascular ultrasound. *Coron Artery Dis* 1995; 6:805-810.
144. Wolfard U., Gorge G., Konorza T. et al. Intravascular ultrasound (IVUS) examination reverses therapeutic decision from percutaneous intervention to a

- surgical approach in patients with alterations of the left main stem. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46:281-284.
145. Hoffmann R., Mintz G.S., Dussaillant G.R. et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis: A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94:1247-1254.
146. Moussa I., DiMario C., Moses J. et al. Does the specific intravascular ultrasound criterion used to optimize stent expansion have an impact on the probability of stent restenosis? *Am J Cardiol* 1999; 83:1012-1017.
147. Mintz G.S., Popma J.J., Pichard A.D. et al. Intravascular ultrasound predictors of restenosis after percutaneous transcatheter coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1678-87.
148. Mintz G.S., Popma J.J., Pichard A.D. et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94:35-43.
149. Smith S.C.Jr., Dove J.T., Jacobs A.K. et al. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines) — executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:2215 -38.
150. Kuntz R.E., Safian R.D., Carrozza J.P. The importance of acute luminal diameter in determining restenosis after coronary atherectomy or stenting. *Circulation* 1992; 86:1827-35.
151. Kuntz R.E., Gibson C.M., Nobuyoshi M. et al. Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:15-25.
152. Painter J.A., Mintz G.S., Wong S.C. et al. Serial intravascular ultrasound studies fail to show evidence of chronic Palmaz-Schatz stent recoil. *Am J Cardiol* 1995; 75:398-400.
153. Gordon P.C., Gibson C.M., Cohen D.J. et al. Mechanisms of restenosis and

- redilation within coronary stents - quantitative angiographic assessment. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1166-74.
154. Mudra H., Regar E., Klauss V. et al. Serial follow-up after optimized ultrasound-guided deployment of Palmaz-Schatz stents. In-stent neointimal proliferation without significant reference segment response. *Circulation* 1997; 95:363-70.
155. Russo R.J., Attubato M.J., Davidson C.J. et al. Angiography Versus Intravascular Ultrasound-Directed Stent Placement: Final Results from AVID. *Circulation* 1999; 100 (suppl I): 1-234. Abstract.
156. Hoffmann R., Mintz G.S., Mehran R. et al. Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis in lesions treated with Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:43-9.
157. Kasaoka S., Tobis J.M., Akiyama T. et al. Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1630-5.
158. Fitzgerald P.J., Oshima A., Hayase M. et al. Final results of the Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion (CRUISE) study. *Circulation* 2000; 102:523-30.
159. Mudra H., di Mario C., de Jaegere P. et al. Randomized comparison of coronary stent implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce stent restenosis (OPTICUS Study). *Circulation* 2001; 104: 1343-9.
160. Hong M.K., Park S.W., Mintz G.S. et al. Intravascular ultrasonic predictors of angiographic restenosis after long coronary stenting. *Am J Cardiol* 2000; 85:441-5.
161. Prati F., Di Mario C., Moussa I. et al. In-stent neointimal proliferation correlates with the amount of residual plaque burden outside the stent: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 1999; 99:1011-4.
162. Schiele F., Seronde M.F., Gupta S. et al. Optimal intravascular ultrasound criteria for stent deployment: comparison of different ultrasound criteria on the 6 months restenosis rate (abstr). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:101A.
163. Schiele F., Meneveau N., Vuilleminot A. et al. Impact of intravascular

- ultrasound guidance in stent deployment on 6-month restenosis rate: a multicenter. randomized study comparing two strategies-with and without intravascular ultrasound guidance. RESIST Study Group. REStenosis after Ivus guided STenting. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:320-8.
164. Morino Y., Honda Y., Okura H. et al. An optimal diagnostic threshold for minimal stent area to predict target lesion revascularization following stent implantation in native coronary lesions. *Am J Cardiol* 2001; 88:301-3.
165. Stone G.W., St. Goar F.G., Hodgson J.M. et al. Analysis of the relation between stent implantation pressure and expansion. Optimal Stent Implantation (OSTI) Investigators. *Am J Cardiol* 1999; 83:1397-400, A8.
166. Hoffmann R., Mintz G.S., Mehran R. et al. Tissue proliferation within and surrounding Palmaz-Schatz stents is dependent on the aggressiveness of stent implantation technique. *Am J Cardiol* 1999; 83:1170-4.
167. Hoffmann R., Jansen C., Konig A. et al. Stent design-related neointimal tissue proliferation in human coronary arteries; an intravascular ultrasound study. *Eur Heart J* 2001; 22:2007-14.
168. Dussailant G.R., Mintz G.S., Pichard A.D. et al. Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:720-4.
169. Goldberg S.L., Colombo A., Nakamura S. et al. Benefit of intracoronary ultrasound in the deployment of Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:996-1003.
170. Meerkin D., Tardif J.C., Crocker I.R. et al. Effects of intracoronary beta-radiation therapy after coronary angioplasty: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 1999; 99:1660-5.
171. Morino Y., Bonneau H.N., Fitzgerald P.J. Vascular brachytherapy: what have we learned from intravascular ultrasound? *J Invasive Cardiol* 2001; 13:409-16.
172. Sousa J.E., Costa M.A., Abizaid A.C. et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and

- intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001; 104:2007-11.
173. Henneke K.H., Rothman M., Koschyk D. et al. Vessel response in ICUS versus angiographically guided stent placement: a sub-study analysis from the OPTimization with ICUS to reduce stent restenosis (OPTICUS) trial (Abstract). *Eur Heart J* 1999; 20 (Suppl):370.
174. Frey A.W., Hodgson J.M., Miiller C. et al. Ultrasound-guided strategy for provisional stenting with focal balloon combination catheter. Results from the randomized strategy for intracoronary ultrasound-guided PTCA and stenting (SIPS) trial. *Circulation* 2000; 102:2497-2502.
175. Leon M.B., Moses J.W., Popma J.J. et al. A Multicenter Randomized Clinical Study of the Sirolimus-Eluting Stent in Native Coronary Lesions: Angiographic Results (abstract). *Circulation* 2002; 106(Suppl II):II-392.
176. Kataoka T., Grube E., Honda Y. et al. 7-hexanoyltaxol-eluting stent for prevention of neointimal growth: an intravascular ultrasound analysis from the Study to COMPare REstenosis rate between QueST and QuaDS-QP2 (SCORE). *Circulation* 2002; 106:1788-1793.
177. Regar E., Serruys P.W., Bode C. et al. Angiographic findings of the multicenter Randomized Study With the Sirolimus-Eluting Bx Velocity Balloon-Expandable Stent (RAVEL): sirolimus-eluting stents inhibit restenosis irrespective of the vessel size. *Circulation* 2002; 106:1949-1956.
178. Degertekin M., Serruys P.W., Foley D.P. et al. Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation: long-term (up to 2 years) clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2002; 106:1610-1613.
179. Serruys P.W., Degertekin M., Tanabe K. et al. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (RANDOMIZED study with the sirolimus-eluting VELOCITY balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery Lesions) trial. *Circulation* 2002; 106:798-803.
180. Gould K.L., Lipscomb K., Hamilton G.W. Physiology basis for assessing

- critical coronary stenosis: instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974; 33:87-94.
181. Gould K.L., Kirkeeide R.L., Buchi M. Coronary flow reserve as a physiological measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:459-474.
182. Gould K.L. Quantification of coronary artery stenosis in vivo. *Cir Res* 1985; 57:341-353.
183. Moses J.W., Undermir C., Strain J.E. et al. Relation between single tomographic intravascular ultrasound image parameters and intracoronary Doppler flow velocity in patients with intermediately severe coronary stenoses. *Am Heart J* 1998; 135:988-994.
184. Kern M.J., Dupouy P., Drury J.H. et al. Role of coronary artery lumen enlargement in improving coronary blood flow after balloon angioplasty and stenting: a combined intravascular ultrasound Doppler flow and imaging study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1520-1527.
185. Ge J., Erbel R., Zamorano J. et al. Improvement of coronary morphology and blood flow after stenting: assessment by intravascular ultrasound and intracoronary Doppler. *Int J Cardiac Imaging* 1995; 11:81-87.
186. Abizaid A., Mintz G.S., Pichard A. et al. Clinical, intravascular ultrasound and quantitative angiographic determinants of the coronary flow reserve before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1998; 82:423-428.
187. Carlier S.G., Cespedes E.I., Mastik F. Blood flow assessment with intravascular ultrasound catheters: the ideal tool for simultaneous assessment of coronary hemodynamics and the vessel wall? *Semin Interv Cardiol* 1998; 3:21-29.
188. Lupotti F.A., Cespedes E.I., Steen A.F. Decorrelation characteristics of transverse blood flow along an intravascular array catheter: effects of aggregation of blood cells. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27:409-417.

189. Pijls N.H., De Bruyne B., Peels K. et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334:1703-1708.
190. Takayama T., Hodgson J.M. Prediction of the physiologic severity of coronary lesions using IVUS: validation by direct coronary pressure measurement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 53:48-55.
191. Briguori C., Anzuini A., Airolidi F. et al. Intravascular ultrasound criteria for the assessment of the functional significance of intermediate coronary artery stenoses and correlation with fractional flow reserve. *Am J Cardiol* 2001; 87:136-141.
192. Brosh D., Higano S.T., Slepian M.J. et al. The effect of lesion length on the functional significance of coronary lesions. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:12A.
193. Albiero R., Rau T., Schluter M. et al. Comparison of immediate and intermediate-term results of intravascular ultrasound versus an-giography-guided Palmaz-Schatz stent implantation in matched lesions. *Circulation* 1997; 96:2997-3005.
194. Hanekamp C.E.E., Koolen J.J., Pijls N.H.J. et al. Comparison of quantitative angiography, intravascular ultrasound and coronary pressure measurement to assess optimum stent deployment. *Circulation* 1999; 99:1015-1021.
195. Katritsis D.G., Ioannidis J.P., Koroveis S. et al. Comparison of myocardial fractional flow reserve and intravascular ultrasound for the assessment of slotted-tube stents. *Cathet Cardiovasc Interv* 2001; 52:322-326.
196. Fearon W.F., Luna J., Samady H. et al. Fractional flow reserve compared with intravascular ultrasound guidance for optimising stent deployment. *Circulation* 2001; 104:1917-1922.

Глава 4

Измерение интракоронарного давления

С исторической точки зрения измерения коронарного давления использовались для оценки значимости коронарного стеноза, результатов выполненного вмешательства [1, 2] и даже прогнозирования развития неблагоприятных кардиальных событий [3, 4]. Однако этот подход был неудачен по нескольким причинам.

Во-первых, относительно большой диаметр баллонных катетеров, используемых в этих исследованиях, мешал выполнению измерений, так как были зарегистрированы значительные перепады давления в коронарных артериях без стеноза [5].

Во-вторых, теоретические рамки, в которых использовался градиент давления для оценки значимости стеноза, были неправильными. Градиент давления на стенозе находится под влиянием измененного кровотока, который смодулирован степенью дистального капиллярного сопротивления и является переменным [6]. Даже когда достигнута максимальная гиперемия и резерв вазодилатации дистального микроваскулярного русла исчерпан выраженным стенозом, абсолютное значение градиента давления на стенозе меняется в зависимости от системного давления.

По этим причинам надежность измерений интракоронарного давления для исследования коронарного стеноза была низкой и эта методика никогда не имела широкого применения в клинической практике. Главный прорыв в использовании градиента интракоронарного давления для функционального исследования коронарного стеноза наступил при появлении другого параметра, который назвали фракционным резервом кровотока [7, 8-10].

Миокардиальный фракционный резерв кровотока

Фракционный резерв кровотока связывает измерения интракоронарного давления и оценку значимости стеноза в условиях измененного кровотока. Краеугольным камнем, лежащим в основе этой методики, является то, что

зависимость давление-кровоток в коронарном русле становится линейной во время гиперемии. Когда такая линейность достигнута, становится верным утверждение, что пропорция между двумя измеренными значениями интракоронарного давления идентична пропорции между коронарными кровотоками, соответствующими этим давлениям. Если это понятие будет применено к давлениям (проксимальное (Pa) и дистальное (Pd) стеноза), то оказывается возможным определить падение процента коронарного кровотока, вызванного стенозом. Например, коэффициент $Pd/Pa = 0.5$ будет интерпретироваться как 50%-ое сокращение кровотока на зависимой миокардиальной территории, вызванное стенозом, относительно таковому при отсутствии стеноза (в таком случае не было бы никакого различия между Pa и Pd, и $Pd/Pa = 1$). Коэффициент Pd/Pa , полученный во время максимальной гиперемии, является миокардиальным фракционным резервом кровотока. Термин миокардиальный фракционный резерв кровотока (ФРК_{мио}) связан с тем фактом, что сокращение кровотока оценено как сокращение, возникающее в зоне миокарда, кровоснабжаемого этим сосудом и учитывает другие источники кровотока, такие как коллатеральная поддержка. В последние годы термины ФРК и ФРК_{мио} стали синонимами, хотя в оригинальной работе N. Pijls с соавт. [8] было сделано различие между миокардиальным (ФРК_{мио}) и коронарным (ФРК_{кор}) резервом фракционного кровотока. Последний был получен путем вычитания коллатерального вклада в миокардиальный кровоток из ФРК_{мио}.

Два аспекта, которые важны в успехе определения фракционного резерва кровотока - это простота в его выполнении и интерпретации. Необходимо определить только два средних давления (полученные с проводникового катетера и коронарного проводника с датчиком давления), зарегистрированные во время максимальной гиперемии, вызванной фармакологическим путем. Последний определен четким значением пороговой величины, идентифицирующей значимость коронарного стеноза (связанного с ишемией миокарда в неинвазивных тестах). Показатель

фракционного резерва кровотока менее 0.75 определяет гемодинамически значимый стеноз [11].

Интерпретация фракционного резерва кровотока опирается на ряд определенных особенностей этого метода, которые вытекают из ранее описанных физиологических особенностей коронарного кровообращения. Во-первых, исследование ФРК - это определенная техника для гемодинамического исследования стеноза. В отличие от интракоронарного доплера, его использование в коронарных артериях без эпикардального стеноза не будет предоставлять информацию о коронарной микроциркуляции, а только покажет, что коронарная проводимость максимальна (ФРК = 1).

Во-вторых, ФРК обеспечивает оценку стеноза, которая соотносится с теоретической ситуацией, в которой этот стеноз отсутствовал бы. Эта особенность делает ФРК особенно полезным показателем для оценки необходимости выполнения чрескожного коронарного вмешательства. Этот показатель находится также в заметном контрасте с резервом скорости коронарного кровотока, в котором элемент сравнения - скорость кровотока перед индукцией гиперемии.

В-третьих, информация, предоставленная ФРК, относится к кровотоку в области кровоснабжения исследуемого сосуда и включает не только антеградный кровоток через стеноз, но также и коллатеральное кровообращение из другого сосуда. В сосудах с выраженной коллатеральной поддержкой относительный эффект стеноза на перфузии этой зоны выражен меньше и, следовательно, ожидаются более высокие значения ФРК. Так как градиент давления - это функция коронарного кровотока, ослабление реакции гиперемии из-за ухудшения микроциркуляции будет связано с более высокими значениями ФРК, чем те, которые получены в случаях нормальной микроциркуляции. С практической точки зрения это может не ограничивать важность метода: определение нормального значения ФРК в стенозе с выраженным вовлечением микроциркуляторного русла позволило бы

ожидать небольшой прирост миокардиального кровотока в случае реваскуляризации этого сосуда.

И, наконец, важный аспект ФРК - его применимость при переменных гемодинамических условиях, так как они влияют на этот показатель в минимальной степени [12]. Превосходство ФРК над 2 различными индексами значимости стеноза - резервом скорости коронарного кровотока и индексом смещения соотношения давление-кровоток при гиперемии становится очевидным.

Фракционный резерв кровотока и нагрузочные пробы

Результаты, получаемые при измерении фракционного резерва кровотока, хорошо коррелируют с результатами нагрузочных проб и, как было продемонстрировано в ряде исследований, имеют четкое пороговое значение 0.75, которое отличает поражения, вызывающие ишемию, от тех, которые ее не вызывают. Исследования, проводимые в целях установления значения этого параметра, суммированы в таблице 1.

Таблица 1.

Ссылка	Популяция	Пациенты	Неинвазивные нагрузочные пробы	ФРК	Точность (%)
De Brunye [13]	1 СП	60	ЭКГ	0.72	87
Pijls [7]	1 СП	60	ЭКГ	0.74	100
Pijls [8]	1 СП, ПС	45	ЭКГ/ДСЭ/ПС	0.75	93
Bartunek [14]	1 СП	75	стресс – ЭхоКг с добутамином	0.76	85
Abe [15]	1 СП, ПС	46	ПС	0.75	93
Fearon [16]	1 СП, ПС	10	ПС	0.75	95
Chamuleau [17]	МСП	127	ПС	0.74	77
De Brunye [18]	ПИМ	57	ПС	0.75	85 (94*)

Сокращения: 1 СП – однососудистое поражение, ПС – пограничные стенозы,

МСП – многососудистое поражение, ПИМ – перенесенный инфаркт миокарда,

ПС – перфузионная сцинтиграфия миокарда

*После исключения ложноположительных и ложноотрицательных результатов перфузионной сцинтиграфии

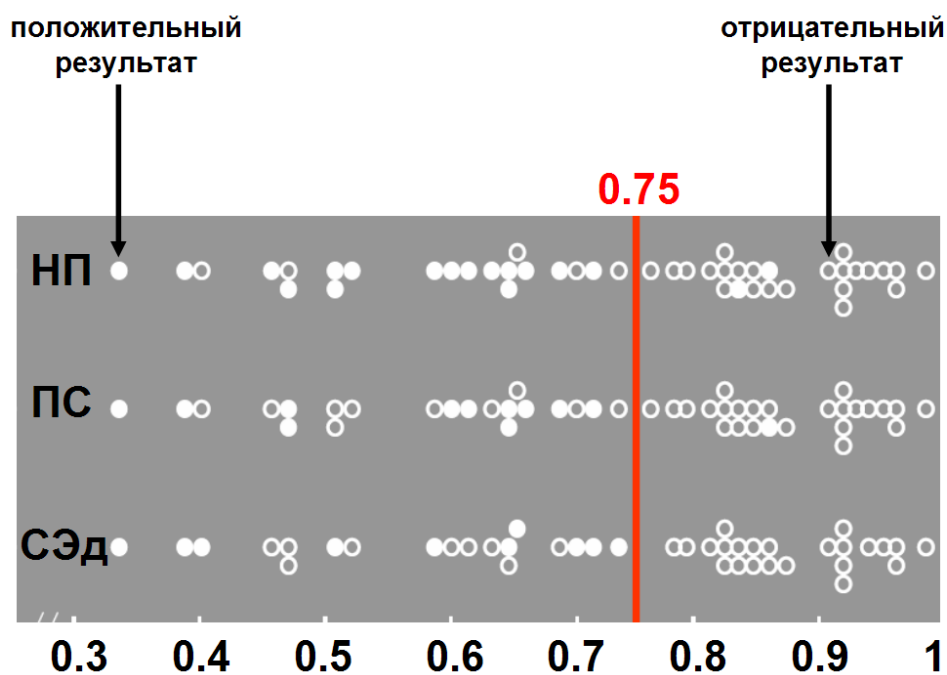
Для определения самой низкой величины ФРК, не связанной с ишемией миокарда, результаты ЭКГ при нагрузочных пробах сравнивались со значениями ФРК. Среди 60 пациентов с поражением одной коронарной артерии и нормальной функцией левого желудочка показатель 0.72 был самым низким значением ФРК наряду с нормальной ЭКГ во время проведения нагрузочной пробы [13]. Для определения самого высокого значения ФРК, связанного с индуцированной ишемией, N. Pijls и соавт. [7] обследовали 60 пациентов с поражением одной коронарной артерии и положительными результатами нагрузочных проб путем измерения ФРК до и после ангиопластики. Обязательными критериями являлись: успешно выполненное чрескожное коронарное вмешательство и отрицательный результат нагрузочных проб (велоэргометрия) после ангиопластики для избежания, в том числе, ложноположительных результатов. У 56 пациентов, которые соответствовали этим критериям, ФРК до ангиопластики был < 0.74 , после ангиопластики ≥ 0.75 , документируя сильную корреляцию между результатами ФРК и результатами нагрузочных проб.

ФРК также показал корреляцию с результатами эхокардиографии с добутамином [14]. У 75 пациентов с однососудистым поражением была выполнена эхокардиография с добутамином и определены значения ФРК. У 20 из 21 пациента с ФРК > 0.75 результаты, полученные при эхокардиографии с добутамином, были отрицательными. У 41 из 54 пациентов с ФРК ≤ 0.75 при нагрузочной пробе определялись патологические изменения. Чувствительность, специфичность, отрицательные и положительные прогностические значения эхокардиографии с добутамином для определения ФРК ≤ 0.75 составляли 76%, 97%, 98% и 61%, соответственно. Чувствительность значительно улучшилась до 90% ($p =$

0.008), когда методом количественной коронарной ангиографии были рассмотрены только пациенты с диаметром артерии ≥ 2.6 мм.

Наконец, в нескольких исследованиях ФРК был сравнен с результатами стресс-сцинтиграфии у больных с пограничным стенозом или с поражением двух коронарных артерий [15-17]. Эти исследования также продемонстрировали прочную корреляцию между ФРК и неинвазивными тестами для оценки ишемии (Таблица 1).

Показатели ФРК также продемонстрировали свою диагностическую значимость у пациентов с неоднозначной ангиографической картиной или пограничными поражениями коронарных артерий. N. Pijls с соавт. сравнили результаты, получаемые при измерении ФРК с результатами велоэргометрии, сцинтиграфией миокарда с таллием и эхокардиографией с добутамином у 45 пациентов с пограничным коронарным стенозом [8] (рис. 1). Среди 21 пациента с ФРК < 0.75 у всех была обнаружена ишемия по крайней мере при одной из нагрузочных проб. Кроме этого, у 21 из 24 пациентов с ФРК ≥ 0.75 не было никаких признаков ишемии при каждой из трех нагрузочных проб. Чувствительность, специфичность, отрицательная и положительная прогностическая значимость и прогностическая точность ФРК для идентификации обратимой ишемии составили 88%, 100%, 88%, 100% и 93%, соответственно. Не было никакой корреляции между ФРК и процентом стеноза, определенным количественной коронарной ангиографией.



НП – нагрузочные пробы, ПС – перфузионная сцинтиграфия с Tl^{201}
 СЭд – стресс-ЭхоКг с добутамином

по Pijls NHJ, de Bruyn В, Peels K.

Рис. 1. Сравнение значений ФРК с результатами неинвазивных нагрузочных проб.

Также в исследованиях было установлено, что $ФРК < 0.75$ имеет 100% специфичность для того, чтобы обозначить индуцированную ишемию [7, 8, 18], тогда как $ФРК > 0.80$ имеет чувствительность > 0.90 для исключения индуцированной ишемии.

Выполнение исследования

Управляемость проводников и стабильность сигнала давления значительно улучшились по сравнению с первыми версиями и фактически сравнялись по управляемости с обычными гибкими проводниками для ЧКВ. Датчик давления расположен в месте перехода между рентгеноконтрастным кончиком и основной частью проводника (рис. 2), позволяя, таким образом, точно позиционировать его местоположение при рентгеноскопии.

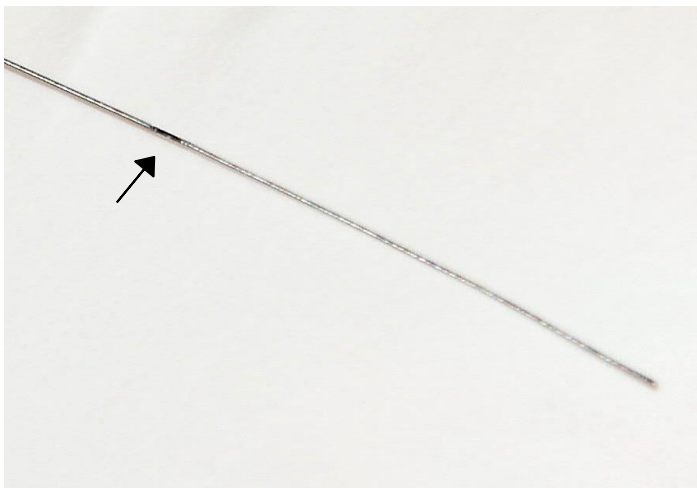


Рис. 2.
Датчик давления на проводнике.

Перед выполнением исследования вводится раствора гепарина (5000-10000 Ед в/в). При определении фракционного резерва кровотока желательно использовать не диагностические, а проводниковые катетеры. Эти рекомендации связаны главным образом с потенциальной необходимостью выполнения оперативного вмешательства, если случится осложнение, произошедшее при манипуляции проводником. Имеющиеся 0.014" проводники с датчиком давления совместимы с обычным инструментарием, таким как баллонные катетеры, катетеры ВСУЗИ, стенты и т.д. [19].

Сначала выполняется **калибровка** аортального (Pa) и дистального (Pd) давлений. Как показатель, основанный на давлении, один из важных аспектов измерения ФРК - адекватная оценка давления во время процедуры. Датчик давления должен быть обнулен прежде, чем проводник будет заведен в проводниковый катетер.

Далее осуществляется **проверка и выравнивание кривых давлений**. Чтобы выполнить адекватное уравнивание давлений, проводник должен продвигаться до тех пор, пока датчик давления не расположится точно в кончике проводникового катетера. Так как датчик давления расположен в месте перехода между рентгеноконтрастным и нерентгеноконтрастным сегментами проводника, это может быть сделано просто под флюороскопическим контролем. Далее выполняется совмещение кривой аортального давления с кривой дистального давления (рис. 3).

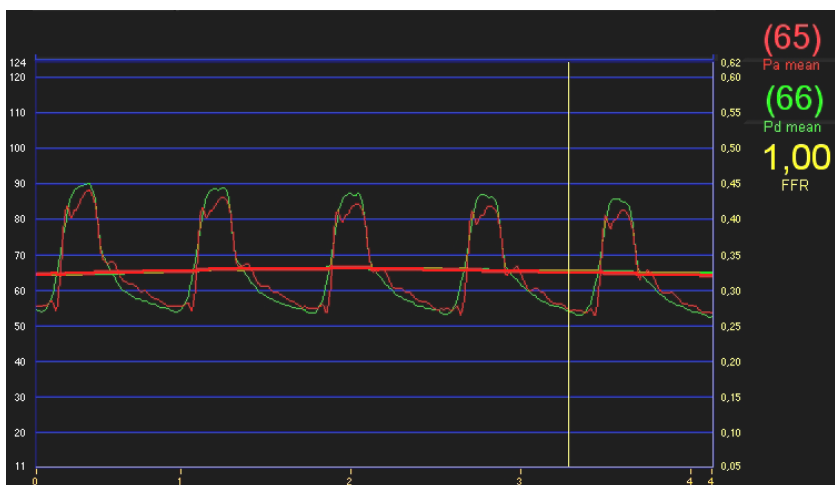


Рис. 3.
Совмещение кривых
давления Pa и Pd.

Рекомендуется, чтобы во время уравнивания давлений направляющая иглока была извлечена и гемостатический клапан закрыт во избежание падения кривой аортального давления (Pa). После выравнивания давлений следует ожидать абсолютного соответствия фазного и среднего давления от проводника и проводникового катетера. Более низкая амплитуда в фазной структуре Pa может быть показателем неполного закрытия гемостатического клапана или наличия воздуха в удлинительных линиях или в проводниковом катетере.

Следующим этапом выполняется **прохождение стеноза проводником**. В большинстве случаев проводник может быть продвинут в положение, дистальное к стенозу, будучи связанным с интерфейсным кабелем. В извитом сегменте артерии может оказаться необходимым отсоединить проводник для облегчения вращения. Датчик давления проводника должен находиться не менее чем 2 см дистальнее атеросклеротической бляшки. Более близкое расположение датчика к стенозу может вызвать эффект Вентури, связанный с динамикой кровотока в стенозе. Датчик давления может сместиться в коронарной артерии относительно артериальной стенки, вызывая артефакт в форме волны давления. Легкого продвижения проводника обычно достаточно, чтобы скорректировать этот феномен (рис. 4).

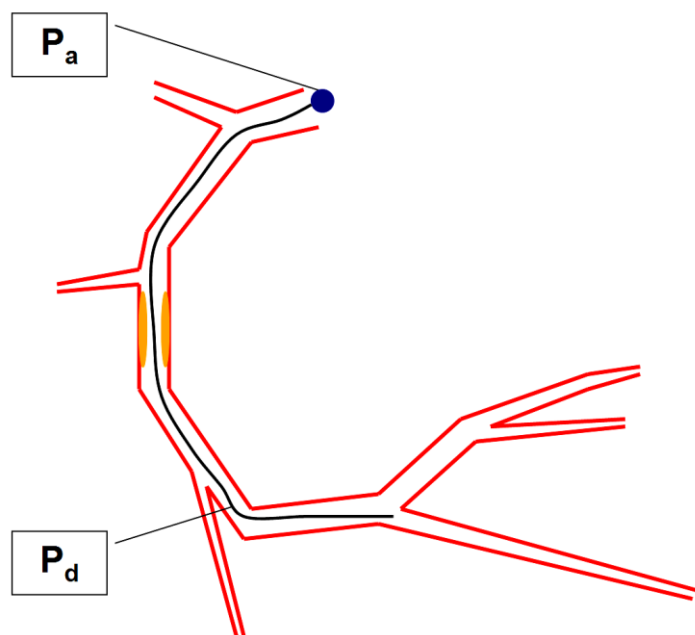


Рис. 4.
Схема измерения ФРК.

Одним из наиболее важных факторов является **достижение адекватной коронарной гиперемии**. Индукция коронарной гиперемии – одна из важнейших составляющих исследования фракционного резерва кровотока и поэтому будет подробно изложена ниже. С практической точки зрения коронарная гиперемия должна быть выполнена вскоре после того, как датчик давления проводника спозиционирован дистальнее коронарного стеноза для уменьшения возможных изменений давления, которые зависят от времени и могут влиять на измерение. По этой причине гиперемическое средство (аденозин, папаверин) и выбранный способ введения (внутрикоронарный или внутривенный) должны быть готовы к использованию, когда проводник продвигается в коронарную артерию. Направительная иголка должна быть снова извлечена, на сей раз не только для того, чтобы адекватно измерить P_a , но также, чтобы предотвратить потерю фармакологического препарата, если он вводится интракоронарно. Пациента необходимо предупредить о возможных приливах и ощущениях наподобие стенокардии, часто связанных с внутривенным назначением фармакологического препарата. Увеличение коронарного кровотока во время гиперемии может вызвать заклинивание проводникового катетера в устье коронарной артерии, производя демпфирование кривой аортального давления (P_a). Во избежание этого

явления желателно наблюдать за фазными характеристиками P_a во время гиперемии. Сразу после интракоронарного введения гиперемического препарата проводниковый катетер должен быть слегка выведен из устья коронарной артерии.

Непрерывная регистрация средних значений давления во время индукции гиперемии упрощает вычисление ФРК и определение потенциальных погрешностей. Современные аппараты выполняют цифровую регистрацию давлений, которые автоматически определяются на экране, как только регистрация остановлена. Средние значения давления могут также быть зарегистрированы на бумаге, используя обычный принтер. В некоторых системах способ измерения среднего давления сопряжен с большими временными затратами (около 10 сек), что может вызвать появление серьезных ошибок, если используется гиперемический препарат короткого действия (например, аденозин). Врачу необходимо помнить об этом факте, который может быть скорректирован при использовании регулирования параметров настройки, усредняющих давление. Однако в других случаях может быть обязательным использование препарата с длительным периодом действия для измерений ФРК.

Информация, предоставленная измерениями интракоронарного давления, не ограничена одной точкой внутри сосуда и должна быть интегрирована с информацией, полученной в соседних сегментах артерии. Самая простая методика состоит в пересечении стеноза проводником проксимальнее и дистальнее, тем самым изменяя положение датчика давления. Это позволяет установить точное местоположение в сосуде, где отмечается градиент интракоронарного давления. Дальнейшее развитие этого принципа – это так называемая кривая давления при вытягивании, полученная во время длительной максимальной гиперемии и непрерывного медленного выведения проводника с датчиком давления из коронарной артерии. Эта методика позволяет исследовать не только единичный стеноз в артерии, но и последовательные стенозы или многократные неровности контуров в одном

сосуде при диффузном поражении. Так как при этом способе получается полная последовательность значений давления во время максимальной гиперемии, эта методика также позволяет выполнить корректировку при непредвиденном отклонении сигнала интракоронарного давления. Чтобы сделать такую запись кривой давления, проводник с датчиком давления помещается в дистальные отделы коронарной артерии, затем создается длительная максимальная гиперемия либо внутривенным введением аденозина, либо интракоронарным введением папаверина. Папаверин вызывает гиперемию, сохраняющуюся приблизительно в течение 30 секунд, что вполне достаточно для того, чтобы выполнить выведение датчика и записать кривую давления. Затем, во время установившейся максимальной гиперемии, датчик давления медленно вытягивается под рентгеноскопическим контролем. Изучая снижение коронарного давления, может быть оценен любой индивидуальный сегмент с анализом значимости поражения. Измерение коронарного давления в этом отношении уникально; такая детализированная пространственная информация не может быть получена никаким другим инвазивным или неинвазивным методом [20, 21]. Следует подчеркнуть, что кривая давления должна быть сделана во время длительной максимальной гиперемии, так как перепады давления легко обнаружить именно во время такого гиперемизированного состояния. В случае диффузного поражения или при оценке результатов стентирования кривая давления при выведении датчика также может быть очень полезной, как указано ниже.

Хотя и с меньшей вероятностью, чем в первом поколении проводников с датчиками давления, отклонение кривых давления все еще может встречаться с современными проводниками во время исследований ФРК. Существует четкая зависимость между продолжительностью исследования и вероятностью отклонения кривых давления. Поэтому самый эффективный способ уменьшить его вероятность состоит в том, чтобы сделать быстрое исследование, позволяя свести до минимума время между начальной

калибровкой и измерением ФРК. В любом случае проверка правильности измерений может быть осуществлена путем извлечения датчика давления до положения, проксимального к стенозу или исследуемому сегменту, оставляя в нем гибкий кончик. При наличии интракоронарного градиента, фазная морфология Pa и Pd также предоставляет информацию о том, является ли это реальным или случайным значением. При наличии истинного градиента давления дикротическая отметка, присутствующая в прослеживаемом фазном Pa, отсутствует в Pd. В левой коронарной артерии различная морфология Pd может расцениваться как результат развития преимущественно диастолических градиентов. Когда эти особенности отсутствуют, возможность отклонения давления возрастает.

Фармакологическая индукция гиперемии

Основные коронарные сосудорасширяющие средства, вызывающие гиперемию – папаверин, аденозин и дипиридамол. Все эти препараты имеют очень незначительный эффект на эпикардальные артерии большого калибра после применения нитроглицерина [22]. Нитроглицерин – сосудорасширяющее средство, которое преобладающе действует на эпикардальные коронарные артерии, таким образом, увеличение скорости кровотока ниже, поскольку этому противодействует значительное одновременное увеличение диаметра проксимальных сегментов артерий [23].

Интракоронарное введение болюса папаверина или аденозина [24] производит максимальную гиперемию, приводя к увеличению дистального коронарного кровотока, сходного с кровотоком в коронарной артерии у собак во время 15-ти секундной окклюзии [25].

Папаверин является обоснованным «золотым стандартом» для индукции максимальной гиперемии. Вводится интракоронарно болюсно через проводниковый катетер. Дозировка для левой коронарной артерии составляет 12 мг, для правой коронарной артерии – 8 мг. Максимальная гиперемия определяется в течение 30-60 секунд после введения. Необходимо отметить и

побочные эффекты, которые встречаются при интракоронарном введении папаверина, а именно: удлинение интервала QT, изменение зубца T (рис. 5) и очень редко - эпизоды желудочковой тахикардии (рис. 6, 7) или нарушения ритма по типу «пируэта».

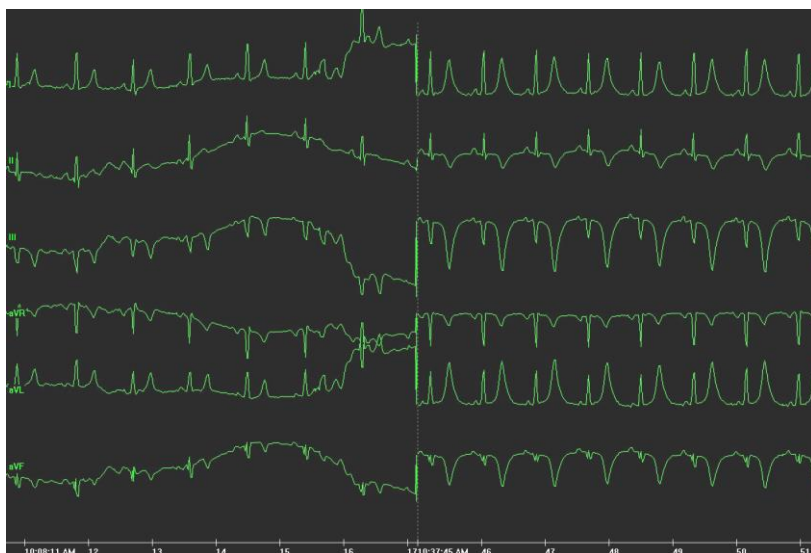


Рис. 5.
Изменение зубца T
после введения
папаверина.

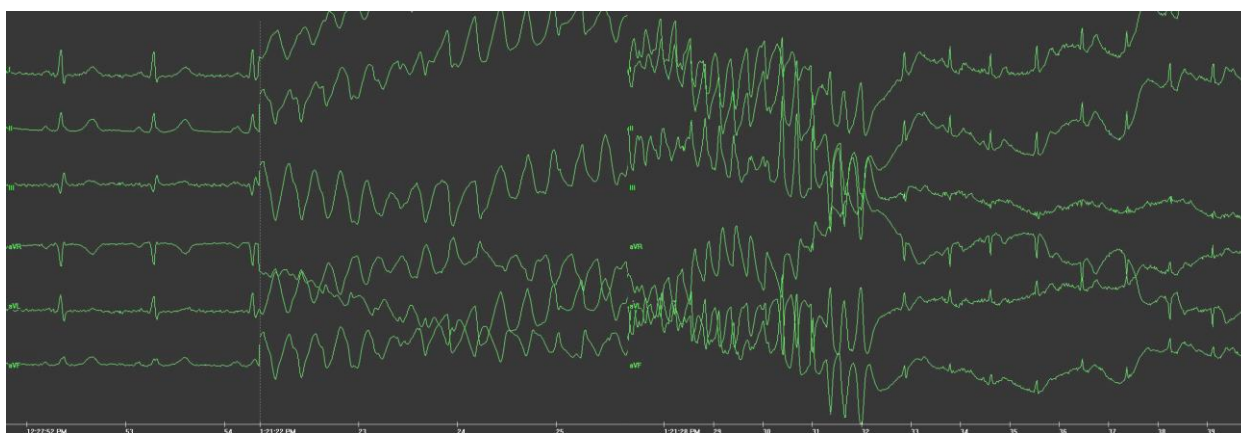


Рис. 6.
Желудочковая тахикардия после введения папаверина
с самостоятельным восстановлением синусового ритма.

Эффект аденозина сравним с папаверином, может применяться как интракоронарно болюсно (в дозировке для ЛКА 20 мкг, для ПКА 15 мкг) так и внутривенно (140-170 мкг/кг/мин.) [26]. Интервал времени между болюсом и максимальным эффектом и продолжительность гиперемии при использовании аденозина ниже (до 4 раз), чем с папаверином [27]. Аденозин

не вызывает изменений сердечного ритма и не продлевает интервал QT, что встречается при использовании папаверина [28]. Редко может наблюдаться умеренная гипотензия, брадикардия, первая или вторая степень АВ-блокады, а также различные симптомы, такие как приливы, дискомфорт за грудиной, одышка и головная боль. Ввиду его большей безопасности, незначительных побочных эффектов и легкости в использовании, аденозин является средством выбора для индукции гиперемии.

Внутривенное введение дипиридамола (0.56-0.84 мг/кг/мин.) приводит к максимальному сосудорасширяющему эффекту, но в связи с большой продолжительностью вазодилатации невозможна неоднократная оценка ФРК и КРК на протяжении всей процедуры. Дипиридамола и папаверин имеют сходное влияние на возникновение желудочковых аритмий [22].

При измерении ФРК и КРК необходимо использовать только неионные контрастные вещества во избежание опалесценции и кристаллизации при интракоронарном введении фармакологических препаратов [22].

Возможные ошибки во время выполнения исследования

В дополнение к надлежащему пониманию физиологических принципов и этапов, которыми необходимо руководствоваться при определении фракционного резерва кровотока, ниже будут обсуждены источники потенциальных ошибок.

Проводниковые катетеры с боковыми отверстиями

Наличие боковых отверстий в проводниковом катетере ставит перед исследователем две различные проблемы для определения фракционного резерва кровотока [21]. Самая очевидная проблема состоит в том, что часть фармакологического препарата, вводимого интракоронарно, будет потеряна через боковые отверстия, приводя к субоптимальной гиперемии. Вторая проблема – эффект воздействия на измерение давления. Если дистальное отверстие проводникового катетера вклинивается в устье коронарной

артерии, то получаемая кривая P_a будет отражать не истинное значение аортального давления, а более низкое значение, возникающее из развития градиента давления, созданного боковыми отверстиями. Поэтому, если используется проводниковый катетер с боковыми отверстиями, следует уделять внимание тому, чтобы удерживать проводниковый катетер вне устья коронарной артерии и выполнять коронарную гиперемию с внутривенной инфузией фармакологического препарата.

Демпфирование давления проводниковым катетером

Как обсуждалось выше, вклинение проводникового катетера в устье коронарной артерии - главный источник ошибок во время измерения ФРК. Это часто встречается в результате совпадения размеров проводникового катетера и устья коронарной артерии (особенно в случаях устьевого стеноза) или при чрезмерном продвижении проводникового катетера в коронарной артерии. Это может произойти в результате эффекта всасывания увеличенным кровотоком в сосуде во время гиперемии, ситуации, которая является особенно предательской, так как это частично вредит измерениям давления, используемым для вычисления ФРК. Поэтому рекомендуется выполнять одновременные измерения фазового и среднего коронарного давления, чтобы преодолеть это ограничение. Альтернативный вариант - регистрация артериального давления от бокового порта интродьюсера.

Введение фармакологического препарата

По практическим причинам во многих центрах используется интракоронарный путь введения папаверина или аденозина. Однако несколько вопросов должны быть обсуждены относительно этой методологии.

Во-первых, врач должен знать, что часть дозы гиперемического препарата, введенного интракоронарно, может вылиться через направлятельную иглу проводника и гемостатический клапан или может не достигнуть коронарного

микроциркуляторного русла целевого сосуда из-за неадекватной катетеризации или распределения лекарства по другим коронарным ветвям и т.д. (как упомянуто выше, проводниковые катетеры с боковыми отверстиями не могут использоваться в этой ситуации). Рекомендуется в дополнение к адекватному изолированию системы и надлежащей катетеризации сосуда сделать многократные измерения с увеличением доз интракоронарного аденозина в целях достижения плато кривой доза-реакция аденозина.

Во-вторых, необходимо помнить, что пиковый эффект аденозина очень короткий. Поэтому установки аппаратуры должны быть приспособлены для вычисления среднего давления за очень короткий период (1-3 сокращения). Иначе полученные показания давления могут не отражать реальных значений, имеющих во время пикового эффекта аденозина. Аналогично, важно как можно быстрее промыть проводниковый катетер после введения болюса аденозина.

В-третьих, следует отметить, что исследования при внедрении методики ФРК, особенно те, которые использовались для установления его порогового значения, проводились с использованием внутривенной инфузии аденозина. При сравнении значения ФРК с возрастающими дозами аденозина с интракоронарным введением 20, 40 и 80 мкг были связаны с ложнонегативными результатами в 21%, 13% и 10% случаев, соответственно. Даже когда исследование проводилось после всех вышеупомянутых рекомендаций, отмечалось неприемлемо высокое количество ложноотрицательных значений ФРК при использовании интракоронарного введения аденозина.

Внутривенное введение аденозина обычно осуществляется через центральную вену для получения более быстрой гиперемии. Рекомендуемая норма инфузии - 140 мкг/кг/мин приводит к максимальной гиперемии через 90-120 с после начала инфузии. Началу гиперемического плато часто предшествует короткое увеличение аортального давления, сопровождаемое спадом приблизительно на 10%. Степень гиперемии постепенно уменьшается

приблизительно с 60-й секунды после прекращения введения препарата. В то время как интракоронарное введение аденозина редко вызывает какие-либо симптомы, внутривенная инфузия часто связана с приливами и ощущением боли в груди, которые сами по себе безопасны. Бронхоспазм у пациентов без предшествующей истории астмы или болезни легких редок (приблизительно 0.2% у больных в центрах с обширным опытом) [21], но должен быть быстро идентифицирован и пролечен эуфиллином.

Наличие множественных стенозов в артерии

Исследование коронарного стеноза при наличии дополнительного дистального стеноза является главной проблемой. Как продемонстрировал В. De Bruyne с соавт. [29], дистальные стенозы уменьшают максимальный градиент давления на стенозе, расположенном в проксимальном отделе, вызывая недооценку их гемодинамической значимости при помощи ФРК. Хотя и возможно установить индивидуальное значение двух стенозов последовательно в экспериментальных целях, клиническому применению препятствует тот факт, что давление заклинивания, которое обычно наблюдается во время расширения баллона - есть одно из условий вычисления.

Клиническое применение

ФРК у пациентов с пограничными стенозами

Ангиография обеспечивает превосходную анатомическую информацию об эпикардальных сегментах коронарных артерий, но лишь ограниченную информацию о функциональном или физиологическом значении коронарного поражения, особенно при пограничных стенозах. Многочисленные исследования показали слабую корреляцию между количественной коронарной ангиографией и нагрузочными пробами у пациентов с коронарным стенозом [30, 31, 32]. У пациентов, которым не выполняются нагрузочные пробы до коронарной ангиографии, сложно определить

значимость коронарного поражения [33]. У пациентов с проведенными нагрузочными пробами результат часто бывает неоднозначным или несоответствующим ангиографическим результатам.

В 2001 году были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного исследования DEFER [34], целью которого являлось изучение диагностической значимости фракционного резерва кровотока для решения вопроса о необходимости выполнения баллонной ангиопластики у пациентов с наличием пограничных стенозов коронарных артерий или возможностью отсрочки вмешательства. Было выбрано 325 пациентов без документированной ишемии миокарда в течение предшествующих 2 месяцев. Результаты нагрузочных проб были отрицательными, сомнительными или не выполнялись. По результатам коронарной ангиографии определялся *de novo* стеноз $> 50\%$ по диаметру (визуальная оценка) в артериях диаметром более 2.5 мм. Пациенты с окклюзией целевой артерии, образованием Q-инфаркта или с нестабильной стенокардией из исследования исключались. Перед выполнением баллонной ангиопластики (ЧТКА) все пациенты были рандомизированы с разделением на группы с отсрочкой и выполнением вмешательства. Если ФРК был > 0.75 , рандомизация сохранялась, если значение составляло < 0.75 , то, несмотря на результаты рандомизации, пациентам выполнялась баллонная ангиопластика. В результате получилось 3 группы пациентов: первая группа - 91 пациент с ФРК > 0.75 , в которой ЧТКА не выполнялась (группа отсрочки); вторая группа - 90 пациентов с ФРК > 0.75 , в которой ЧТКА была выполнена (группа выполнения); третья группа - 144 пациента с ФРК < 0.75 , в которой баллонная ангиопластика была выполнена в любом случае (референсная группа). Результаты исследования оценивались на госпитальном этапе наблюдения и через 1, 3, 6, 12 и 24 месяца после выписки. Первичным конечным результатом являлось отсутствие неблагоприятных кардиальных событий в течение 24 месяцев наблюдения после вмешательства. Неблагоприятные кардиальные события были определены как: летальность,

инфаркт миокарда, АКШ, коронарная ангиопластика и любое связанное с процедурой осложнение, требующее вмешательства или продлевающее пребывание в стационаре. Вторичные конечные результаты включали отсутствие стенокардии (I ФК по классификации Канадского общества кардиологов) и не использование антиангинальных препаратов через 1, 3, 6, 12 и 24 месяца после выписки. Отдаленные результаты были изучены у 325 пациентов (100%) через 12 месяцев и 317 (98%) через 24 месяца. Выживаемость без неблагоприятных событий составила 89% пациентов в группе отсрочки и 83% в группе выполнения вмешательства ($p = 0.27$). Выживаемость без неблагоприятных событий в референсной группе составила 78% и данный показатель не отличался от группы выполнения ($p = 0.31$), но был значительно ниже, чем в группе отсрочки ($p = 0.03$). На основании полученных результатов был сделан вывод, что у пациентов с ФРК > 0.75 отдаленный прогноз при выполнении им баллонной ангиопластики не улучшается. Определение ФРК у пациентов со стенозами коронарных артерий без признаков ишемии миокарда позволяет определить пациентов, нуждающихся в проведении баллонной ангиопластики.

В 2007 году были опубликованы результаты исследования DEFER через 5 лет наблюдения [35], которые были изучены у 98% пациентов. Не было выявлено различий в показателях выживаемости без неблагоприятных событий между группой отсрочки и группой выполнения (80% и 73%, соответственно; $p = 0.52$), но данный показатель был значительно хуже в референсной группе (63%; $p = 0.03$). Пятилетний результат после отсрочки в выполнении вмешательства на пограничном коронарном стенозе, основанный на ФРК > 0.75 , превосходит. Риск кардиальной смерти или инфаркта миокарда, связанного с этим стенозом, составлял $< 1\%$ ежегодно и не уменьшался после выполнения стентирования.

ФРК у пациентов с несколькими стенозами

Когда два стеноза определяются в системе одной коронарной артерии, каждый стеноз оказывает отдельные, но взаимозависимые гемодинамические эффекты на коронарный кровоток. Из-за этого взаимодействия величина ФРК, измеренная в промежутке этих двух поражений, возможно не дает точного отражения гемодинамического влияния проксимального стеноза. В этом случае дистальный стеноз может ухудшить максимальный кровоток дистальнее по сосуду, уменьшая градиент давления, измеренный на проксимальном стенозе и, таким образом, приводя к переоценке ФРК. После устранения дистального стеноза посредством ангиопластики максимальный кровоток может быть достигнут в дистальном отделе сосуда, увеличивая градиент давления на проксимальном поражении и позволяя точно определить его гемодинамическое влияние. Измерение градиента дистальнее обоих стенозов даст точное суммарное отражение полного гемодинамического влияния обоих стенозов из-за комбинации этих двух поражений, но стандартное уравнение для ФРК не способно различить, какое поражение является более важным.

Были разработаны специальные уравнения для определения значения ФРК для одного поражения при наличии второго [20, 29]. Применяя эти уравнения к 32 пациентам с последовательными поражениями, эти исследования смогли показать прочную корреляцию между ФРК, предсказанным уравнениями, и истинным ФРК, измеренным после устранения одного из поражений. К сожалению, эти уравнения требуют окклюзии коронарной артерии, чтобы определить давление заклинивания в коронарной артерии (дистальное коронарное давление во время полной коронарной окклюзии). Это, в действительности, делает обязательным проведение ангиопластики. Подробности о теоретических аспектах измерений давления в случае последовательного стеноза вдоль той же самой эпикардиальной артерии читатели могут найти в других источниках [20, 29, 36].

В клинической практике комплексное действие последовательных поражений может быть оценено при измерении ФРК дистальнее обоих стенозов. Если ФРК меньше 0.75, ангиопластика может быть выполнена на ангиографически более тяжелом поражении. После успешной ангиопластики первого поражения может быть точно оценен ФРК второго поражения и определена потребность в дальнейшем вмешательстве.

ФРК у пациентов с многососудистым поражением

У большинства пациентов в катетеризационной лаборатории определяется многососудистое поражение. В прошлом часто утверждалось, что аортокоронарное шунтирование лучше, чем чрескожное вмешательство для лечения этих пациентов [37]. Однако, с расширением возможностей в интервенционной кардиологии, таких как развитие стентов с лекарственным покрытием, можно ожидать, что все больше пациентов будет подходить для интервенционного лечения и еще более важным становится определение поражений, подходящих для стентирования. Мы обсудим полезность измерений коронарного давления в этом контексте.

Согласно нескольким более ранним исследованиям, основанным только на одной коронарной анатомии, коронарное шунтирование и стентирование были одинаково эффективны для предотвращения смерти и инфаркта миокарда, однако высокий показатель повторной реваскуляризации и худший функциональный класс был получен у больных, которым выполнялось стентирование. Решение о лечении отдельного поражения или отсрочке в этих исследованиях было основано на коронарной ангиографии (стеноз > 50%). Однако известно, что у пациентов с подобной степенью анатомического поражения самый важный показатель - наличие и значимость индуцированной ишемии. В большом исследовании, опубликованном G. Beller с соавт. [38], 12 000 пациентов были разделены на две группы с похожей степенью анатомического поражения. У тех пациентов, у которых MIBI-SPECT был отрицательным, летальность составляла 0.6% ежегодно,

тогда как у пациентов с положительным МВІ частота неблагоприятных событий составляла 7.2% ежегодно [38]. Также известно, что реваскуляризация гарантирует хорошие результаты только для функционально значимого стеноза (исследование DEFER) [34]. Поэтому, простое лечение всех пациентов с многососудистым поражением при помощи аортокоронарного шунтирования, либо при помощи чрескожного коронарного вмешательства (ЧТКА) имеет небольшой смысл и является довольно непродуманным подходом.

По этим причинам кажется привлекательным разделение пациентов с множественными поражениями на две группы в зависимости от функциональной значимости отдельного поражения. Поскольку неинвазивные нагрузочные пробы не очень точны при идентификации «виновного» стеноза при многососудистом поражении, польза ФРК для этой цели очевидна.

Было выбрано 200 пациентов с многососудистым поражением и такими характеристиками, как у пациентов в исследовании ARTS. Измерение коронарного давления было выполнено во всех стенозах. Если ФРК был ниже 0.75, стеноз рассматривался как симптом-связанный, если более 0.75, то нет. В случае с тремя симптом-связанными поражениями или двумя поражениями типа С выполнялось аортокоронарное шунтирование. В других случаях выполнялось чрескожное коронарное вмешательство. Это позволило разделить популяцию с многососудистым поражением на две группы, которые отличались не значимостью по результатам коронарной ангиографии, а различными функциональными поражениями.

По истечении двух лет у обеих групп был схожий результат не только в показателях смертности и инфаркта миокарда, но также и в значении функционального класса стенокардии и необходимости повторной реваскуляризации. Что еще более важно, показатель реваскуляризации был очень низок и сопоставим с показателем лучшей группы в исследовании ARTS. Выводы этого исследования заключаются в том, что при

многососудистом поражении, используя специализированный подход, пациентов можно разделить на две группы по данным функциональной значимости поражения. Результаты, полученные к двум годам наблюдения, у всех были хорошими и подобны лучшей группе исследования ARTS [39].

Как уже утверждалось, с расширением популяции пациентов с многососудистым поражением, подходящих для чрескожных коронарных вмешательств, такая информация является наиболее полезной и подскажет врачу в каком случае имплантировать один стент, в каких несколько, а когда стоит отказаться от вмешательства.

Поражение ствола левой коронарной артерии

Несомненно, что ангиографически значимое поражение ствола левой коронарной артерии связано с ростом летальности и поэтому считается основным показанием для выполнения вмешательств (главным образом аортокоронарного шунтирования). Однако поражение ствола левой коронарной артерии часто является пограничным у пациентов, которым выполняется ЧТКА на тяжелом поражении в другой коронарной артерии или бывает случайной находкой при коронарной ангиографии возрастных пациентов, которым выполняется исследование перед некардиальным хирургическим вмешательством. В этих ситуациях результаты неинвазивных нагрузочных проб часто являются неокончательными или, даже если они положительны, не всегда оказывается возможным определить, связана ли ишемия с поражением ствола левой коронарной артерии или с поражением других отделов коронарного русла. В таких случаях не всегда ясно, должно ли быть выполнено кардиохирургическое вмешательство, что означало бы замену изначально запланированной ЧТКА на открытую хирургию, либо дополнительное вмешательство у пациента, госпитализированного для экстракардиальной хирургии.

Было выполнено исследование по вопросу возможной пользы измерения коронарного давления у таких пациентов [40]. В этом исследовании

участвовало 60 пациентов с пограничным стенозом ствола левой коронарной артерии с визуальной оценкой 40%-60%. Пациенты были включены в исследование при наличии дополнительного коронарного поражения, подходящего для выполнения ЧТКА. Однако пациенты исключались, если определялось дополнительное поражение, которое, так или иначе, требовало выполнения аортокоронарного шунтирования. Если стеноз ствола левой коронарной артерии у этих пациентов имел ФРК < 0.75 , выполнялось аортокоронарное шунтирование, если ФРК был > 0.75 , было выбрано терапевтическое лечение и, в конечном счете, по показаниям - ЧТКА сопутствующего дополнительного стеноза. Из 60 пациентов 26 имели ФРК > 0.75 - этим пациентам была назначена медикаментозная терапия, тогда как 34 пациента, которым выполнялось хирургическое вмешательство, имели ФРК < 0.75 . По истечении 4 лет наблюдения не определялось случаев смерти или инфаркта миокарда в группе консервативной терапии, тогда как 1 пациент умер и состоялся 1 инфаркт миокарда в группе хирургического лечения (оба – в послеоперационном периоде). В группе хирургического лечения было выполнено 3 ранние повторные операции, в группе медикаментозной терапии - 3 операции шунтирования в отдаленном периоде и 2 пациентам потребовалось повторное ЧКВ.

В заключение можно сказать, что у группы консервативного лечения был благоприятный результат и, поэтому, можно сделать вывод, что у этого типа пациентов с пограничным, часто случайно обнаруженным поражением ствола левой коронарной артерии, консервативное лечение оправдано, если ФРК > 0.75 . Такая тактика сопровождается благоприятным результатом, также и в долгосрочной перспективе [40]. Таким образом, преимущества при использовании ФРК распространяются и на ведение больных с поражениями ствола левой коронарной артерии.

ФРК у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда

Пациентам с предшествующим инфарктом миокарда часто выполняют коронарную ангиографию для определения прогноза и потенциальной необходимости выполнения вмешательства на остаточном поражении. Кроме того, нагрузочные пробы на ишемию менее точны в определении предшествующего инфаркта миокарда. По этим причинам полезно измерить фракционный резерв кровотока при определении предшествующего инфаркта миокарда.

Предшествующий инфаркт миокарда, однако, является потенциально мешающим фактором во время измерения ФРК. Достижение максимальной гиперемии при измерении градиента давления через стеноз важно для точного определения ФРК. Нарушения в микроциркуляторном русле, возникшие вторично после инфаркта миокарда, могут снижать способность к вазодилатации, вызывая уменьшение градиента давления на стенозе, что можно было бы первоначально принять за переоценку ФРК. Кроме того, масса жизнеспособного миокарда, снабжаемого коронарной артерией, уменьшена в условиях перенесенного инфаркта миокарда, что также уменьшает максимальный кровоток и увеличивает ФРК для подобного стеноза по сравнению с условиями до возникновения инфаркта. Изменения, которые встречаются после перенесенного инфаркта, подвергают сомнению правильность значения фракционного резерва кровотока и применение этого значения в качестве порогового в этой подгруппе пациентов.

К этим проблемам обратились при сравнении ФРК с результатами перфузионной сцинтиграфии миокарда до и после ангиопластики у 57 пациентов, которые перенесли инфаркт миокарда более чем за 5 дней до регистрации [18]. Чтобы быть включенным в исследование, у пациента не должно было быть полной акинезии зоны инфаркта. Положительные результаты перфузионной сцинтиграфии миокарда определялись в том случае, если определялся обратимый дефект перфузии в дополнение к фиксированному дефекту, связанному с образованием инфаркта. В общей

сложности определялось 47 положительных результатов до ангиопластики и 67 отрицательных результатов исследования после вмешательства. Величина ФРК была < 0.75 в 39 из 47 положительных результатов перфузионной сцинтиграфии миокарда и ≥ 0.75 в 58 из 67 отрицательных исследований, обеспечивая ФРК чувствительность, специфичность и прогностическую точность 82%, 87% и 85%, соответственно, для идентифицирования исследования перфузионной сцинтиграфии миокарда при предшествующем инфаркте миокарда в анамнезе.

В попытке исключить ложноположительные и ложноотрицательные результаты перфузионной сцинтиграфии миокарда авторы также изучили корреляцию между результатами ФРК и перфузионной сцинтиграфией миокарда только у тех пациентов, у которых результаты перфузионной сцинтиграфии были положительными до ангиопластики и стали отрицательными после. Сорок пациентов удовлетворяли этим критериям и в этой подгруппе чувствительность, специфичность и прогностическая точность ФРК составила 87%, 100% и 94%, соответственно. Основанное на вычислениях площади под кривыми, пороговое значение ФРК 0.75 оставалось оптимальным.

Другим интересным открытием этого исследования стала обратная зависимость между ФРК и фракцией выброса левого желудочка, несмотря на наличие аналогичного по тяжести коронарного стеноза. У пациентов с более высокими фракциями выброса определялись значимые дефекты перфузии по результатам перфузионной сцинтиграфии миокарда (допущение меньшего инфаркта миокарда и большей массы жизнеспособной ткани) и более низкие значения ФРК. Кроме того, у пациентов с более низкой фракцией выброса масса жизнеспособной ткани была меньше и вызывала меньшую степень гиперемированного кровотока и более высокие значения ФРК, несмотря на сходную степень стеноза. При условии более значимого инфаркта миокарда более высокие значения ФРК не были недооценкой значимости стеноза, а все еще являлись предиктором отношения максимального кровотока к

остающейся массе жизнеспособной ткани, что возможно при наличии стеноза. Поскольку масса жизнеспособной ткани (то есть резерв вазодилатации) меньше после большого инфаркта миокарда, максимальный кровоток при теоретическом отсутствии стеноза будет ниже, и будет необходим более тяжелый стеноз, чтобы вызвать патологические значения ФРК.

Эти данные предполагают, что измерение ФРК в условиях предшествующего инфаркта миокарда остается полезным и пороговое значение 0.75 все еще применимо. Важно обратить внимание, что эти данные относятся к пациентам, перенесшим инфаркт миокарда более 5 дней назад и имеющим остаточную подвижность стенки в зоне, кровоснабжаемой стенозированной артерией. Напротив, измерение ФРК на полностью затронутой инфарктом области не было изучено и интуитивно не кажется полезным. Точно так же во время острой фазы инфаркта миокарда потребность в оценке значимости поражения является исключительной. Кроме того, во время острой фазы инфаркта миокарда интерпретация ФРК может быть осложнена быстрыми изменениями в сопротивлении сосуда под влиянием нескольких взаимосвязанных факторов, включая левожелудочковое диастолическое давление, остаточную капиллярную обструкцию от тромбов или отека, потерю массы миокарда, «оглушение» резистивного сосуда, назначение блокаторов рецепторов β / α , и т.д. В общем, так как капиллярная функция тяготеет к быстрому улучшению после острой фазы, нужно учесть, что значения ФРК имеют тенденцию к завышению значимости стеноза и, таким образом, склонность к недооценке.

Зависимость между ФРК и постинфарктной жизнеспособностью миокарда никогда не изучалась. Однако заманчива мысль, что ФРК ниже, чем 0.75, при наличии большого увеличения градиента давления во время фармакологической вазодилатации заставляет задуматься о наличии гемодинамически значимого стеноза, сопутствующего жизнеспособному, но гибернированному миокарду.

ФРК у пациентов с диффузным поражением

Многочисленные исследования продемонстрировали использование ФРК в оценке фокального коронарного стеноза. Совсем недавно также было исследовано использование измерения ФРК при диффузном поражении при отсутствии фокального сужения.

Традиционно не принималось, что диффузное атеросклеротическое поражение без сегментарного стеноза значительно повреждает миокардиальный кровоток. Однако в недавнем исследовании патологические значения ФРК были определены в большинстве артерий с диффузным атеросклерозом, но с неизменными коронарными артериями по данным коронарной ангиографии [41]. Исследователи измеряли ФРК в 37 артериях 10 пациентов без атеросклероза и в 106 нестенозированных артериях 62 пациентов с ангиографическим стенозом в другой коронарной артерии. ФРК в артериях пациентов без атеросклероза был в среднем 0.97. В ангиографически «нормальных» артериях пациентов с фокальным атеросклерозом в другом сосуде ФРК в среднем был 0.89. 57% значений ФРК в этой группе были ниже, чем самое низкое значение у пациентов без атеросклероза и 8% значений были ниже ишемического порога 0.75. Кроме того, патологическая эпикардиальная резистентность в этом очевидно нормальном сосуде не могла быть спрогнозирована ангиографическими измерениями, такими как проксимальный или дистальный диаметр сосуда или конусность сосуда.

Новое фундаментальное физиологическое наблюдение того, что ранняя стадия коронарного атеросклероза часто связывается с патологической резистентностью эпикардиальных коронарных артерий перед сегментарным стенозом, очевидна на ангиографии. В дополнение к резистентности, вызванной фокальным стенозом или артериолярной вазомоторной дисфункцией, эпикардиальные коронарные артерии с диффузным поражением без сегментарного стеноза часто вызывают непрерывное

снижение давления вдоль их длины, уменьшают коронарный резерв кровотока, способствуют миокардиальной ишемии и патологической перфузии во время физической нагрузки или фармакологической вазодилатации и идентифицируются при помощи измерений интракоронарного давления.

У этого открытия есть важные клинические последствия. Сохранение симптоматики стенокардии после коронарного вмешательства у некоторых пациентов может быть связано с наличием диффузного поражения. Кроме того, устойчивость патологических значений ФРК в сосуде после вмешательства на «виновном» поражении, может быть связана с диффузным поражением в противоположность неадекватной ангиопластике или стентированию. Это может быть подтверждено при выполнении вытягивания датчика давления из дистального сегмента сосуда в проксимальный сегмент во время длительной гиперемии. Наблюдение за постепенным снижением давления указывает на то, что присутствует диффузное поражение. ФРК может быть также измерен датчиком давления исключительно в дистальном сегменте и, затем, только проксимальнее пораженного сегмента. Если эти значения сходные, тогда реваскуляризированный сегмент не обеспечивает патологический кровоток по эпикардиальной артерии.

ФРК у пациентов с гипертрофией левого желудочка

Третье потенциальное ограничение измерения ФРК - наличие гипертрофии левого желудочка. У больных с гипертрофией левого желудочка микроциркуляторное русло расширяется не пропорционально. Поэтому максимальный кровоток дистальнее по эпикардиальной артерии также не увеличивается пропорционально увеличению массы миокарда. Это несоответствие между массой миокарда и кровоснабжением может быть ответственно за ишемию субэндокардиальных отделов даже при отсутствии эпикардиального стеноза. Вообще говоря, для данного стеноза, чем больше масса миокарда, снабжаемая эпикардиальной артерией, тем больше

максимально достижимый кровоток и ниже значение ФРК. Однако, при наличии гипертрофии левого желудочка (хотя масса миокарда и увеличена) для данного стеноза ФРК будет более высоким, чем ожидаемый, так как максимальный гиперемированный кровоток, выраженный на единицу массы ткани дистальнее по сосуду, ниже. Поэтому, весьма вероятно, что (субэндокардиальная) ишемия миокарда может быть связана со значениями ФРК, большими, чем обычно регистрируемые пороговые величины. До настоящего времени ФРК при наличии гипертрофии левого желудочка не был подробно изучен и нужно опасаться применять такое же пороговое значение ФРК (0.75) для определения ишемии у пациентов с гипертрофией левого желудочка. Однако следует помнить, что даже при наличии гипертрофии левого желудочка, ФРК подскажет врачу - кардиологу, до какой степени гиперемированный миокардиальный кровоток увеличится после восстановления проводимости эпикардиальных сегментов (то есть, после успешного коронарного вмешательства).

ФРК у пациентов с микроваскулярной стенокардией

Наличие микроваскулярной стенокардии, связанной, например, с диабетом, не ограничивает использование ФРК, хотя это действительно отрицательно влияет на измерение этого параметра. Для определенной степени стеноза наличие капиллярного поражения уменьшает максимально достижимый гиперемированный кровоток и завышает значения ФРК. Измерение ФРК при установлении микроваскулярной дисфункции остается полезным, так как ФРК все еще предоставляет информацию о пользе коронарного вмешательства. У пациентов с признаками ишемии и наличием поражения капиллярного русла при ФРК в эпикардиальной артерии, снабжающей ишемизированную территорию > 0.75 , вмешательство, как ожидалось, не полностью устраняет ишемию.

Микроваскулярная стенокардия - это общий синдром, при котором способность одновременно обследовать и провести различие между

эпикардиальным вкладом в подверженный стагнации кровотока и капиллярным вкладом была бы особенно полезна. ФРК выделяет задействованность эпикардиальной системы в снижение гиперемированного кровотока, в то время как измерение коронарного резерва кровотока (КРК) определяет комплексное влияние и микроциркуляции и эпикардиального сосуда на сниженный гиперемированный кровоток. В настоящее время существуют системы, позволяющие одновременно измерять ФРК и КРК. Измерение КРК осуществляется с использованием методики термодилуции, при которой среднее время для перемещения солевого раствора комнатной температуры вниз по эпикардиальной артерии в состоянии покоя сравнивается со средним временем при максимальной гиперемии. Измерение ФРК проводится стандартным способом. Предварительная работа показала прочную корреляцию между термодилуционным методом для измерения КРК и более традиционным методом доплеровского измерения скорости кровотока [42]. Остается определить точную роль комбинированного проводника ФРК/КРК в оперативной кардиологии.

ФРК у пациентов с коронарным спазмом

Коронарный сосудистый спазм в ангиографически неизменном или минимально патологически измененном сосуде - известный клинический синдром. Он часто вызывается физической нагрузкой, заканчивается выраженной стенокардией и положительными результатам нагрузочных проб. Поскольку нитроглицерин применяется до введения проводника для измерения давления, когда у этих пациентов определяется ФРК, коронарный сосудистый спазм вообще не будет присутствовать и значение ФРК может составить > 0.75 . Такая ситуация может определяться у случайного пациента с положительным результатом нагрузочной пробы и значением ФРК > 0.75 . Если подозревается коронарный спазм, назначение блокаторов кальциевых каналов или нитратов пролонгированного действия может уменьшить стенокардию и нормализовать результаты нагрузочных проб.

Исследование коллатерального кровообращения

Использование проводников с датчиками давления в контексте коронарных вмешательств позволяет оценить коллатеральную поддержку изучаемому сосуду. Давление заклинивания в коронарной артерии или давление окклюзии пропорционально связаны с коллатеральной поддержкой. Общепринято нормализовать давление коронарного заклинивания (P_w) до аортального давления (P_a), чтобы получить так называемый индекс коллатерального кровотока [43]. Если нужны более точные измерения, тогда желательно ориентироваться на центральное венозное давление (P_v), согласно выражению $(P_w - P_v)/(P_a - P_v)$, названному N. Pijls с соавт. «максимальный набранный коллатеральный кровоток» [44].

ФРК при оценке результатов коронарных вмешательств

Измерение коронарного давления может быть полезным не только при оценке коронарных вмешательств, анализе непосредственных результатов вмешательства, но также и потому, что эти данные имеют прогностическое значение относительно развития рестеноза и отдаленного результата.

После выполнения баллонной ангиопластики G. Vech с соавт. [45] показали, что у больных с приемлемым ангиографическим результатом (остаточный стеноз по диаметру $< 35\%$) и ФРК > 0.90 , показатель рестеноза после 2 лет составил только 16% в отличие от пациентов с подобным ангиографическим результатом, но с ФРК < 0.90 , где показатель рестеноза составил 38% .

Более важным в настоящее время является использование измерения коронарного давления для оценки коронарного стентирования. Измерение коронарного давления полезно для определения адекватной имплантации стента и при оценке дополнительного поражения, расположенного более дистально или проксимально в коронарной артерии. В нормальной коронарной артерии нет сопротивления кровотоку даже во время

максимальной гиперемии, нормальное значение ФРК равно 1.0. Цель коронарного стентирования должна состоять, по крайней мере, в нормализации проходимости стентированного сегмента - это означает, что после оптимальной имплантации стента не должно определяться никакого градиента при гиперемии. Действительно, было продемонстрировано, что эти показатели очень хорошо коррелируют с оптимальной имплантацией стента по критериям внутрисосудистого ультразвукового исследования [46]. Но значение измерения коронарного давления после коронарного стентирования имеет более отдаленное значение: оно также делает возможным определение сопротивления в пределах коронарной артерии дистальнее или проксимальнее стентированного сегмента.

ФРК после коронарного стентирования также обратно пропорционально связан с риском развития рестеноза и потребностью в повторной реваскуляризации или определении других событий спустя некоторое время. По этой причине в 15 центрах Европы, США и Азии был разработан большой многоцентровый регистр, включающий 800 пациентов. У этих пациентов измерение ФРК сразу после ангиографически успешной имплантации стента коррелировало с главными неблагоприятными кардиальными событиями и необходимостью повторной реваскуляризации в последующие 6 месяцев [47, 48]. Пациенты были разделены на 5 разных групп согласно значению ФРК после стентирования. Показатель рестеноза в лучшей группе (ФРК 0.96-1.0) составлял только 4%. Такой хороший результат был достижим приблизительно у 50% пациентов. У больных со значениями ФРК между 0.91-0.95 рестеноз составлял 7%. В худшей группе, с ФРК < 0.80, показатель рестеноза был 40%. В целом, это исследование показало, что ФРК > 0.90 после коронарного стентирования может быть достигнут приблизительно у 75% пациентов и что у таких пациентов частота рестеноза после вмешательства, риск развития неблагоприятных клинических событий и повторной реваскуляризации в 3 - 4 раза ниже, чем у больных с ФРК < 0.90.

Важно, что ангиографический результат стентирования был сходным во всех группах и не мог использоваться для стратификации этого типа риска.

ФРК при бифуркационных поражениях коронарных артерий

Бифуркационное поражение коронарных артерий является одной из наиболее сложных проблем в интервенционной кардиологии. Лечение этого вида поражений связано с низким процедурным успехом, высоким уровнем осложнений и частотой рестенозов, даже при использовании стентов с лекарственным покрытием. Поскольку стентирование захватывает все более протяженные поражения, все большее количество боковых ветвей включается в стентированные сегменты. В связи с этим остается неясным вопрос о том, в каких ветвях необходимо выполнять вмешательство после имплантации стента в основную артерию и как оценить функциональную значимость этих поражений. Фракционный резерв кровотока является легко доступным для измерения значимости поражения параметром для физиологической оценки сужений боковых ветвей при помощи прижатого стентом проводника (рис. 7).

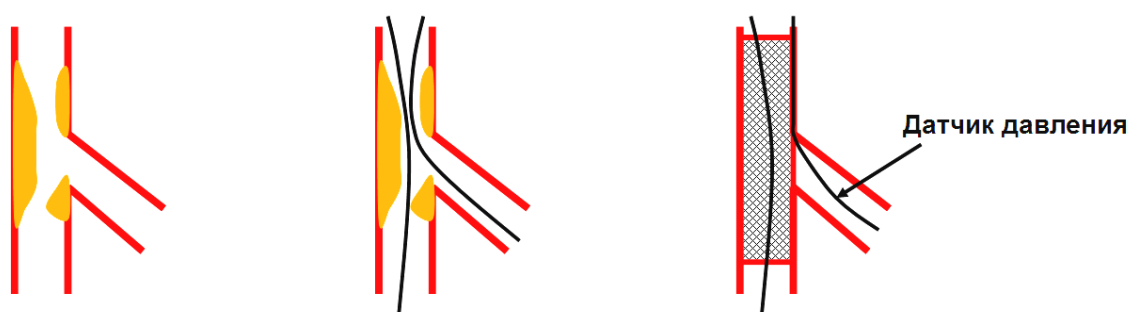


Рис. 7.
Измерение ФРК в боковой ветви прижатым проводником после имплантации стента в магистральную артерию.

В исследование Won-Kwon Koo с соавт. [49] были включены пациенты с de novo коронарными поражениями зоны бифуркации и прижатым

проводником в боковой ветви после успешного стентирования магистральной артерии. Критериями включения являлись: стеноз боковой ветви $> 50\%$ по диаметру, диаметр боковой ветви > 2 мм, протяженность поражения < 10 мм по визуальной оценке. Пациенты исключались из исследования при сохраняющемся стенозе магистральной артерии, полной окклюзии боковой ветви, инфаркт-связанной артерии или ангиографически видимом тромбе, диффузном или значительном дистальном поражении боковой ветви, значительном поражении магистральной артерии, непосредственно прилегающим к стентированному сегменту, фракции выброса ЛЖ $< 40\%$, гипертрофии левого желудочка или противопоказании для введения аденозина.

С июня 2003 до августа 2004 года были зарегистрированы 97 поражений у 92 пациентов. Среди них были успешно получены измерения ФРК 94 поражений (97%) у 89 пациентов. Измерения ФРК не удалось получить для трех поражений из-за одного случая диссекции боковой ветви типа С и двух случаев отказа проводников.

Хотя отмечалась отрицательная корреляция между процентом стеноза и ФРК ($r = -0.41$, $p < 0.001$), не было выявлено ни одного поражения со стенозом менее 75% и значением ФРК < 0.75 . Среди 73 поражений с сужением более 75% только в 20 случаях (27%) был отмечен функционально значимый стеноз. В относительно больших боковых ветвях (≥ 2.5 мм) с сужением $\geq 75\%$ ($n = 21$) в 8 случаях (38%) ФРК оказался < 0.75 . Оптимальное пограничное значение для стеноза составило 85% (чувствительность 0.8; специфичность 0.76; 95%-ый доверительный интервал от 0.76 до 0.94). Среди этих 20 поражений с ФРК < 0.75 ангиопластика была выполнена в 8 случаях. Отдаленные результаты были доступны для всех пациентов кроме одного. В шести из отслеженных семи случаев была выполнена реваскуляризация целевого поражения. У больных с начальным ФРК > 0.75 в боковой ветви не было отмечено никаких неблагоприятных событий или реваскуляризаций целевого сосуда. Из 20 поражений боковых

ветвей с начальным ФРК < 0.75 у одного пациента была выполнена реваскуляризация целевого поражения боковой ветви, которая не производилась первоначально. Не было отмечено ни одного случая летального исхода или инфаркта миокарда в отдаленном периоде наблюдения.

Решение о необходимости выполнения вмешательства на боковой ветви является достаточно трудным. ФРК может оказаться полезным параметром в решении этого вопроса, поскольку физиологическое исследование значимости поражения боковой ветви прижатым проводником для измерения давления является безопасным и легко выполнимым. Кроме того, данные этого исследования показывают, что существуют расхождения между функциональной значимостью и обычной морфологической выраженностью стеноза при оценке с помощью количественной ангиографии. Анатомическая сложность и вариабельность размера боковых ветвей делают ангиографический анализ трудным в использовании для точной оценки функциональной значимости поражений боковых ветвей. Только 27% поражений с сужением $\geq 75\%$ по данным коронарной ангиографии оказались функционально значимыми.

На основании этих данных можно сделать вывод, что измерение ФРК боковых ветвей с помощью прижатого проводника безопасно и выполнимо. Количественная ангиография ненадежна при исследовании функциональной значимости таких поражений, а измерения ФРК показывают, что в большинстве случаев эти сужения не являются функционально значимыми. Эта стратегия может предотвратить ненужные сложные коронарные вмешательства и связанные с этим осложнения [49, 50].

Современное развитие индексов значимости стеноза

С технической точки зрения продолжается развитие в области измерений интракоронарного давления, которые, вероятно, будут использоваться в клинической практике. Модификация ФРК - это диастолический ФРК,

который характеризуется использованием коэффициента давлений, полученного только во время диастолы [15]. Этот метод более чувствителен для обнаружения индуцированной ишемии, чем обычный показатель ФРК. Кроме того, он способен потенциально избежать воздействия систолических феноменов, которые влияют на вычисления, основанные на средних давлениях, следующие из различий в структурах кровотока в правой и левой коронарной артерии [51] или от систолического сжатия эпикардального сосуда миокардиальными мостиками [52]. Новые модификации проводников позволяют проводить исследование коронарного кровотока, используя термодилуционный принцип [53]. Экспериментальное изучение этого метода показывает многообещающие результаты и потенциально поможет идентифицировать пациентов, у которых есть микроваскулярная дисфункция. Негиперемированный показатель значимости стеноза, основанный на анализе передачи волны давления через стеноз, был предложен и сравнен с ФРК в недавнем исследовании D. Brosh с соавт. [54]. Вероятно эти и другие методы будут способствовать дальнейшему расширению использования измерений интракоронарного давления в катетеризационной лаборатории.

Список литературы

1. Aueron H., Gruentzig A. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: Indication and current status. *Prim Cardiol* 1984; 10:97-107.
2. Anderson H., Roubin G., Leimbürger P. et al. Measurements of transstenotic pressure gradient during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1986; 73:1223-30.
3. Ellis S., Gallison L., Grines C. et al. Incidence and predictors of early recurrent ischemia after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 63:263-8.

4. Urban P., Meier B., Finci L., De Bruyne B. et al. Coronary wedge pressure: a predictor of restenosis after balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:504-9.
5. De Bruyne B., Sys S., Heyndrickx G. Percutaneous transluminal coronary angioplasty catheters versus fluid-filled pressure monitoring guidewires for coronary pressure measurements and correlations with quantitative coronary angiography. *Am J Cardiol* 1993; 72:1101-6.
6. Meuwissen M., Chamuleau S.A.J., Siebes M. et al. Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. *Circulation* 2001; 103:184-7.
7. Pijls N.H.J., van Gelder B., van der Voort P. et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995; 92:3183-93.
8. Pijls N.H.J., de Bruyne B., Peels K. et al. Measurement of myocardial fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334:1703-08.
9. Bartunek J., van Schuerberbeeck E., De Bruyne B. Comparison of exercise electrocardiography and dobutamine echocardiography with invasively assessed myocardial fractional flow reserve in evaluation of severity of coronary arterial narrowing. *Am J Cardiol* 1997; 79:478-81.
10. De Bruyne B., Baudhuin T., Melin J. et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation* 1994; 89:1013-22.
11. Escaned J. Pressure wire: technical considerations. Basic principles of fractional flow reserve. In: Alfonso F., Botas J., editor. Intracoronary diagnostic techniques. McGraw-Hill/Interamericana, Madrid, 2003; 337.
12. De Bruyne B., Bartunek J., Sys S.U. et al. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans: feasibility, reproducibility and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow ver-

sus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation* 1996; 94:1842-49.

13. De Bruyne B., Bartunek J., Sys S.U. et al. Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995; 92:3183-3193.

14. Bartunek J., Marwick T.H., Rodrigues A.C.T. et al. Dobutamine-induced wall motion abnormalities: Correlation with fractional flow reserve and quantitative coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1429-36.

15. Abe M., Tomiyama H., Yoshida H. et al. Diastolic fractional flow reserve to assess the functional severity of moderate coronary artery stenoses in comparison with fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve. *Circulation* 2000; 102:2365-2370.

16. Fearon W.F., Takagi A., Jeremias A. et al. Use of fractional myocardial flow reserve to assess the functional significance of intermediate coronary stenoses. *Am J Cardiol* 2000; 86:1013-1014.

17. Chamuleau S.A.J., Meuwissen M., van Eck-Smit B.L.F. et al. Fractional flow reserve, absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in relation to the results of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography in patients with two-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1316-1322.

18. De Bruyne B., Pijls N.H.J., Bartunek J. et al. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104:157-162.

19. Alfonso F., Flores A., Escaned J. et al. Pressure wire kinking, entanglement, and entrapment during intravascular ultrasound studies: a potentially dangerous complication. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2000; 50(2):221-225.

20. Pijls N.H.J., De Bruyne B., Bech G.J.W. et al. Coronary pressure measurement to assess the hemodynamic significance of serial stenoses within one coronary artery. Validation in humans. *Circulation* 2000; 102:2371-2372.

21. Pijls N.H.J., Kern M.J., Yock P.G. et al. Practice and potential pitfalls of coronary pressure measurement. *Cathet Cardiovasc Interv* 2000; 49:1-16.

22. Rossen J.D., Simonetti I., Marcus M.L. et al. Coronary dilation with standard dose dipyridamole and dipyridamole combined with handgrip. *Circulation* 1989; 79:566-72.
23. Chou T.M., Zellner C., Kern M.J. Evaluation of myocardial blood flow and metabolism. In Baim D. & Grossman W. eds. *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention*. 6th ed. Lippincott, Williams & Wilkins de Philadelphia. 2000:393-421.
24. Wilson R.F., White C.W. Intracoronary papaverine: an ideal coronary vasodilator for studies of the coronary circulation in conscious humans. *Circulation* 1986; 73:444-51.
25. Bookstein J.J., Higgins C.B. Comparative efficacy of coronary vasodilatory methods. *Invest Radiol* 1977; 12:121-7.
26. Kern M.J., Dilegonul U., Aguirre F.V. et al. Intravenous adenosine: continuous infusion and low dose bolus administration for determination of coronary vascular reserve in patients with and without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:718-29.
27. Wilson R.F., Wyche K., Christensen B.V. et al. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 1990; 82:1598-606.
28. Wilson R.F., White C.W. Serious ventricular dysrhythmias after intracoronary papaverine. *Am J Cardiol* 1988; 62:1301-2.
29. De Bruyne B., Pijls N.H.J., Heyndrickx G.R. et al. Pressure-derived fractional flow reserve to assess serial epicardial stenoses: theoretical basis and validation. *Circulation* 2000; 101:1840-7.
30. White C.W., Wright C.B., Doty D.B. et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict physiologic importance of a coronary stenosis. *N Engl J Med* 1984; 310:819-824.
31. Folland E.D., Vogel R.A., Hartigan P. et al. Relation between coronary artery stenosis assessed by visual, caliper and computer methods and exercise capacity in patients with single-vessel coronary artery disease. *Circulation* 1994; 89:2005-2014.

32. Bartunek J., Sys S.U., Heyndrickx G.R. et al. Quantitative coronary angiography in predicting functional significance of stenoses in an unselected patient cohort. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:328-334.
33. Topol E.J., Ellis S.G., Cosgrove D.M. et al. Analysis of coronary angioplasty practice in the United States with an insurance-claims data base. *Circulation* 1993; 87:1489-1497.
34. Bech G.J.W., De Bruyne B., Pijls N.H.J. et al. Fractional flow reserve to decide upon the appropriateness of angioplasty: a prospective randomized trial (DEFER study). *Circulation* 2001; 103:2928-2934.
35. Pijls N.H.J., van Schaardenburgh P., Manoharan G. et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis. 5-Year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*; 2007; 49:2105-2111.
36. Pijls N.H.J., De Bruyne B. Fractional flow reserve in some specific pathologic conditions. In: *Coronary Pressure. Second Edition. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2000:255-267.*
37. Serruys P.W., Unger F., Sousa E. et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001; 344:1117-1124.
38. Beller G.A., Zaret B.L. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 101:1465-1478.
39. Botman C.J., Bech G.J.W., De Bruyne B. et al. PTCA versus bypass surgery in patients with multivessel disease: a tailored approach based on coronary pressure measurement. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:55A.
40. Bech G.J.W., Droste H., Pijls N.H.J. et al. Value of fractional flow reserve in making decisions about bypass surgery for equivocal left main coronary artery disease. *Heart* 2001; 86:547-552.
41. De Bruyne B., Hersbach F., Pijls N.H.J. et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but «normal» coronary angiography. *Circulation* 2001; 104:2401-2406.

42. De Bruyne B., Pijls N.H.J., Smith L. et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve. *Circulation* 2001; 104:2003-2006.
43. Van Liebergen R., Piek J.J., Koch K.T. et al. Quantification of collateral flow in humans a comparison of angiographic, electrocardiographic and hemodynamic variables. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:670-7.
44. Pijls N.H.J., De Bruyne B. eds. Coronary pressure. Kuwler Academic Publishers. *Dordrecht* 1997. 60-68.
45. Bech G.J.W., Pijls N.H.J., De Bruyne B. et al. Usefulness of fractional flow reserve to predict clinical outcome after balloon angioplasty. *Circulation* 1999; 99:883-888.
46. Hanekamp C., Koolen J.J., Pijls N.H.J. et al. Comparison of quantitative coronary angiography, intravascular ultrasound, and pressure-derived fractional flow reserve to assess optimal stent deployment. *Circulation* 1999; 99:1015-21.
47. Klauss V., Stempfle H., Rieber J. et al. Prognostic value of fractional flow reserve after coronary stenting: a long-term follow-up. *Eur Heart J* 2001; 22:602A.
48. Pijls N.H.J., Klauss V., Siebert U. et al. Coronary pressure measurement after stenting predicts target vessel revascularization at follow-up: a multicenter registry (in press).
49. Bon-Kwon Koo, Hyun-Jai Kang, Tae-Jin Youn et al. Physiologic assessment of jailed side branch lesions using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:633-637.
50. Bellenger N. G., Swallow R., Wald D. S. et al. Haemodynamic significance of ostial side branch nipping following percutaneous intervention at bifurcations: a pressure wire pilot study. *Heart* 2007; 93(2):249 - 250.
51. Escaned J., Cortes J., Goicolea J. et al. Angiographic and intracoronary physiological assessment of myocardial bridging during dobutamine challenge. *Circulation* 1999; 100(Supp I):731.
52. Escaned J., Flores A., Cortes J. et al. Influence of flow characteristics of the right and left coronary arteries on fractional flow reserve measurements. *Circulation* 2000; 102(Suppl II):639.

53. Pijls N.H.J., De Bruyne B., Smith L. et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve. *Circulation* 2002; 105:2482.
54. Brosh D., Higano S.T., Slepian M.J. et al. Pulse transmission coefficient: a novel non-hyperemic parameter for assessing the physiological significance of coronary artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1012-9.

Глава 5

Интракоронарная доплерография

Принципы доплерометрии

Оценка кровотока с использованием доплерометрии основана на относительно простом физическом принципе. Когда приемник и источник звуковой волны перемещаются по отношению один к другому, это порождает изменение частоты сигнала на приемнике. Перемещение, уменьшающее расстояние между источником и приемником, увеличивает частоту, перемещение, увеличивающее это расстояние, уменьшает частоту. Этот феномен известен как доплер-эффект и был описан австрийским физиком Кристианом Доплером (1803-1853). Относительное движение между источником энергии и рецептором называют доплеровским смещением, оно пропорционально скорости и направлению движения. Электронная обработка сигналов может измерить этот эффект и точно определить скорость, с которой два объекта двигаются один относительно другого.

Практически использовать принцип доплера применительно к кровотоку можно при помощи пьезоэлектрического кристалла, установленного на кончике внутрисосудистого катетера. Кристалл излучает и принимает высокочастотные звуки, что позволяет измерить скорость, с которой эритроциты двигаются по артерии. Датчик излучает ультразвуковые волны известной частоты, принимает отраженный сигнал, затем аппарат измеряет доплеровское смещение, вызванное движением эритроцитов. Оператор управляет датчиком и позиционирует его под рентгеноскопией, в то время как электроника анализирует сигнал, позволяя непрерывно отслеживать изменение доплеровского смещения и, соответственно, скорости кровотока.

Данные о скорости кровотока получаются при вычислении разности между частотой передачи и приемом (доплеровское смещение), используя следующее уравнение:

$$V = (F1 - F0) \times C / 2 F0 \times (\cos \theta)$$

V = скорость кровотока

F0 = частота передачи (датчик)

F1 = частота отраженного сигнала

C = константа скорости звука в крови

θ = угол падения

У этой формулы есть несколько коэффициентов, которые должны приниматься во внимание, если доплеровская методика должна быть оптимизирована для коронарного кровообращения. Измерение скорости (V) зависит от угла падения (θ), что определяет важность установки датчика параллельно направлению кровотока для получения угла падения 0° и косинуса 1. При этих условиях доплеровское смещение наиболее адекватно скорости кровотока [1].

Доплеровские системы могут измерять скорость с помощью непрерывного или импульсного ультразвука. В непрерывно-волновых доплеровских системах датчик определяет максимальную скорость в любой точке параллельно ультразвуковой волне. При интракоронарном использовании максимальная скорость представляет меньший интерес, чем знание скорости кровотока на определенном расстоянии от датчика. Это может быть сделано при использовании импульсно-волновых доплеровских систем, которые также измеряют величину и направление скорости кровотока. Это та причина, по которой импульсно-волновая технология используется во всех интракоронарных доплеровских устройствах.

Небольшое рабочее расстояние между датчиком и измеряемым объектом и преимущество и недостаток импульсно-волнового доплера. Только небольшой объем крови может быть исследован и это, возможно, не полностью отражает скорость кровотока в изучаемой области. Эта проблема особенно актуальна при турбулентном кровотоке (зона, дистальнее значимого стеноза) или в геометрически неоднородных сегментах

коронарных артерий, где различные потоки могут двигаться с различными скоростями.

Скорость кровотока, измеренная в коронарных артериях, является функцией мгновенного объемного потока. Эти два параметра связаны следующей формулой:

$$Q = kxAv$$

Q = объемная скорость потока в мл/с

v = скорость в см/с

A = сечение сосуда в см²

k = константа, примененная к средней скорости

Объемный кровоток может быть вычислен как площадь сечения сосуда, измеренная ангиографически, умноженная на скорость потока и поправочный коэффициент для параболического профиля кровотока по артерии. Если сечение сосуда остается постоянным, изменения скорости потока по данным доплеровского исследования могут использоваться для оценки изменений абсолютной скорости коронарного кровотока. Сохранение скорости кровотока вдоль всей длины эпикардальной артерии - результат постепенного уменьшения диаметра артерии, поскольку объемный поток распространяется на боковые ветви [2]. Значимость коронарного стеноза может быть оценена при использовании этих принципов, так же как и степень относительного увеличения кровотока в ответ на сосудорасширяющие средства.

Сигнал, полученный при использовании интракоронарного доплера, анализируется с использованием двух различных методов. При помощи метода нулевого пересечения вычисляется доплеровское смещение в интервале между каждой парой сигналов нулевого пересечения той же самой полярности. Хотя эта методика проста и точна при ламинарных кровотоках, при турбулентном кровотоке и для определения пиковых скоростей она не пригодна. Этот метод позволяет получить доплеровское смещение, которое

представляет только аппроксимацию многих компонентов кровотока.

Второй метод обработки доплеровских сигналов более сложен и использует спектральный анализ сигнала с быстрым преобразованием Фурье (БПФ). Этот метод анализирует частотные компоненты, чтобы отличить турбулентное течение от ламинарного кровотока и правильно оценить влияние каждого из потоков на интегральное значение. Исследования на животных и человеке показали, что метод нулевого пересечения недооценивает среднюю скорость кровотока по сравнению с БПФ. Большой разброс значений наблюдался между измерениями скорости кровотока, полученными каждым из этих методов [2]. Поэтому БПФ - метод выбора в последних моделях интракоронарных доплеровских устройств, что обеспечивает надежность и точность измерений при исследовании физиологии коронарного кровотока.

Доплеровское оборудование

Первая модель, разработанная для измерения интракоронарной скорости кровотока, состояла из датчика, установленного на ангиографических катетерах Sones [3] или Judkins [4]. С данными системами было невозможно выполнить выборочные измерения в сосуде, представляющем интерес, а также отмечалось изменение кровотока из-за аортального компонента. Впоследствии были разработаны меньшие по размерам устройства для выборочной оценки интракоронарного кровотока [5]. Первые устройства были относительно большими (диаметр 3F, 1 мм) и могли измерять скорость только в ближайших сегментах коронарных артерий. Все доплеровские катетеры использовали метод нулевого пересечения для обработки сигналов, что ограничивало их способность дифференцировать ламинарный поток от турбулентного. Кроме того, ранние модели датчиков использовали частоту 20 МГц с частотой повторения импульсов 62.5 кГц, что ограничивает максимальную определяемую скорость значением 110 см/с, что ниже встречающейся при резко стенозированных артериях.

Современные технические достижения привели, наконец, к разработкам проводников, оборудованных миниатюрным доплеровским датчиком. Эти устройства состоят из гибкого управляемого проводника длиной 175-300 см с установленным пьезоэлектрическим датчиком 12-15 МГц. Диаметр проводника (0.014 дюйма) идентичен применяющимся при коронарной ангиопластике (рис. 1).

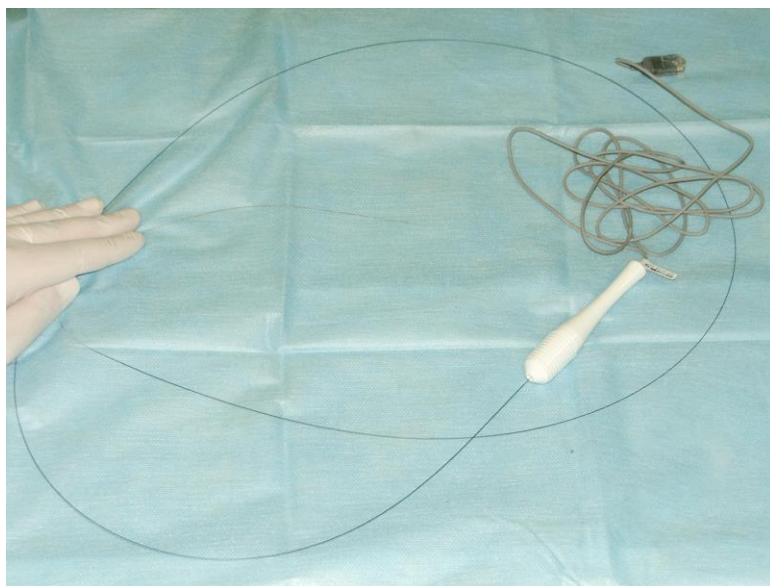


Рис. 1.
Комплекс проводника с
интерфейсным кабелем для
измерения скорости
коронарного кровотока.

Площадь поперечного сечения проводника (0.164 мм^2) незначительно влияет на коронарный кровоток и способствует продвижению к дистальным сегментам коронарных артерий, что позволяет оценить кровоток в постстенотическом отделе артерии, поскольку даже значимый стеноз не является препятствием для заведения данного типа проводников и при этом не происходит альтерации кровотока даже в артериях малого калибра. Проводник подходит для монорельсовых или коаксиальных систем, позволяя выполнять диагностические и терапевтические процедуры без дополнительной замены.

Доплеровский проводник использует импульсно-волновой датчик, измеряющий кровоток на расстоянии до 4.2 мм дистальнее кончика. Объем исследуемой крови является относительно большим, благодаря использованию широкого ультразвукового пучка, который в последней

модели отклоняется под углом 45° для обеспечения захвата наибольшего возможного объема кровотока. Сигнал, полученный датчиком, обрабатывается с использованием спектрального анализа в реальном времени методом быстрого преобразования Фурье. Настраиваемый диапазон повторения импульсов 12 - 94 кГц, продолжительность импульсов 0.83 мкс и задержка осуществления выборки 0.5 мкс - удовлетворительные технические показатели для спектрального анализа сигнала. За одну секунду данная система вычисляет приблизительно 90 спектров. Проводник подключается к консоли с монитором, отображающим демографические и гемодинамические параметры пациента (частота сердечных сокращений и внутриартериальное кровяное давление), сигнал ЭКГ и спектральный сигнал, обработанный БПФ, генерирующий фазированную спектральную кривую на мониторе с использованием серой шкалы, что позволяет выполнить оценку вклада систолического и диастолического компонентов в общий коронарный кровоток.

В некоторых случаях движение стенки сосуда и сигналы от венозных структур приводят к возникновению артефактов, которые могут быть устранены путем перемещения проводника в центральную область сосуда или коррекцией формы его кончика. Иногда трудно получить адекватный дистальный сигнал, что может происходить из-за стеноза. В таких случаях сигнал можно настроить, используя различные положения проводника до получения спектра с самой большой скоростью и интенсивностью. В извилистых сегментах или при сложных поражениях могут потребоваться дополнительные манипуляции.

Доплеровский проводник изначально был экспериментально протестирован на собаках путем измерения скорости кровотока в проксимальных сегментах коронарных артерий. Была получена достоверная корреляция ($r = 0.936$) между доплеровским спектром скорости кровотока и данными, полученными при помощи электромагнитных исследований [6].

Доплеровский сигнал при измерении скорости коронарного кровотока

У коронарного кровотока есть отличительная фазовая характеристика, заключающаяся в более высокой скорости во время диастолы. Кроме того, есть разница между правой и левой коронарными артериями. Кровоток в левой коронарной артерии зависит от давления, передающегося от левого желудочка во время систолы, тогда как влияние на правую коронарную артерию значительно меньше. Поэтому кровоток в левой коронарной артерии происходит прежде всего во время диастолы, тогда как в правой коронарной артерии он более стабилен на протяжении всего сердечного цикла [7]. Преобладающий тип кровотока по шунтам из большой подкожной вены имеет диастолическую структуру, подобную нативным артериям, хотя могут отмечаться заостренные систолические волны в проксимальном сегменте, отражающие большую способность к растяжению у этих трансплантатов. В проксимальном сегменте анастомозов внутренней грудной артерии скорость кровотока близка к скорости в подключичных артериях с систолическим доминированием. Структура кровотока изменяется ближе к дистальному анастомозу и показывает доминирование диастолического компонента, подобного таковому для нативной коронарной артерии [8].

Миокардиальный кровоток регулируется изменениями сосудистого сопротивления на уровне коронарных артериол механизмами саморегуляции (необходимый уровень потребления кислорода, активация симпатической нервной системы, эндотелиальная продукция оксида азота) [9]. Коронарное сосудистое сопротивление, как полагается, является суммой трех различных компонентов. Первый из этих компонентов находится в больших эпикардиальных артериях, основная функция которых - сосудистая емкость с минимальным влиянием на сопротивление коронарному кровотоку при отсутствии органического или спастического сужения артерии. Вторая, и самая важная, составляющая находится в прекапиллярных артериолах. Последний компонент расположен во внутренних коронарных капиллярах,

где сопротивление значительно повышается во время систолы из-за механического сжатия, производимого сокращением желудочка [7].

К. Gould с соавт. [10] впервые описали принцип коронарного резерва кровотока (КРК) в 1970-ых. При нагрузке и при отсутствии стенозов коронарный кровоток может увеличиться в 4-6 раз для удовлетворения возросшей потребности миокарда в кислороде. Этот эффект обеспечивается вазодилатацией артериол, которые тонически сокращаются в покое. Термин КРК относится к максимальной способности коронарной артерии увеличить кровоток в ответ на увеличение потребности миокарда в кислороде или при стимуляции, приводящей к максимальной гиперемии. Эта способность выражена как отношение между максимальным кровотоком в момент гиперемии и кровотоком в покое, то есть отношение резерва коронарного кровотока (диапазон 4-7 у лабораторных животных и 2-5 у людей) [9]. Хотя физиологическая стимуляция для увеличения коронарного кровотока – возросшее потребление кислорода, данный вид стимуляции является трудным для воспроизведения в лабораторных условиях, поэтому гиперемия обычно вызывается фармакологически. Чтобы увеличить надежность измерения КРК, перед проведением исследования необходимо интракоронарно ввести нитроглицерин (100-200 мг) для нивелирования различий диаметра сосуда в покое и при гиперемии [11]. Это предотвращает сосудорасширяющий эффект препаратов, используемых для вызывания гиперемии, таким образом устраняя изменение скорости кровотока из-за расширения капилляров.

Выполнение исследования

Исследование физиологии коронарного кровотока с помощью доплеровского проводника выполняется после введения раствора гепарина (5000-10000 Ед в/в), как и при любом интервенционном вмешательстве. Методика исследования поражений коронарных артерий и капиллярного русла требует выполнения нескольких пунктов. Доплеровский проводник

заводится в артерию до уровня 1 см проксимальнее зоны поражения. Как только будет получен хороший, устойчивый сигнал, измеряется средняя пиковая скорость (СПС), вместе с диастолю-систолическим соотношением скоростей (ДССС), которое дает информацию относительно особенностей пульсирующего кровотока. Затем проводник продвигается дистальнее поражения и выполняются повторные измерения (СПС и ДССС). С обоими значениями СПС вычисляется проксимально-дистальное соотношение (П/Д СПС) [12]. Дистальные измерения должны выполняться достаточно далеко от зоны поражения, на расстоянии, эквивалентном 4 - 6 диаметрам сосуда (1-2 см) [12], для того, чтобы избежать влияния увеличения скорости, связанной с турбулентными кровотоками в зоне стеноза. Для оценки коронарного резерва кровотока (КРК) доплеровским проводником требуется определение соотношения между базовым и максимальным коронарным кровотоком после фармакологической стимуляции. С датчиком, помещенным дистальнее зоны поражения, в устье артерии вводится фармакологический препарат (см. предыдущую главу). СПС регистрируется до и после введения фармакологического препарата. Адекватное увеличение скорости кровотока во время гиперемии ($> 2:1$) определяет коронарный резерв кровотока как нормальный.

СПС была измерена в нормальных коронарных артериях человека для определения его нормальных показателей, которые подобны для всех трех сосудов [13]. Вариабельность у одного и среди нескольких наблюдателей составила менее 5%, результаты были очень переменными, со значениями СПС 23 ± 11 см/с (среднее значение \pm стандартное отклонение для всех артериальных сегментов) с очень широкими пределами (9 - 61 см/с). Максимальная скорость кровотока составила 42 ± 17 см/с (от 14 до 82 см/с) [13]. В другом исследовании ангиографически неизмененных коронарных артерий, СПС в стволе ЛКА (ПМЖА и ОА) составила 25 - 30 см/с, с диастолическим пиком до 40-50 см/с и систолическим пиком 10-20 см/с. В ПКА и в дистальных отделах ЛКА средняя пиковая скорость кровотока была

на 15-20% ниже. Не было никакой разницы между скоростями в проксимальных и дистальных отделах во время гиперемии, диастолический кровоток был доминирующим во всех артериальных сегментах (ДССС > 1.5), хотя и менее выраженным в ПКА. Коронарный резерв кровотока был сходным во всех трех артериях [14].

Параметры коронарного кровотока, определяемые доплеровским проводником

СПС (Средняя пиковая скорость). Среднее значение мгновенных пиковых скоростей в см/с.

ДССС (Диасто-систолическое соотношение скоростей). Для того, чтобы оценить это соотношение, необходимо подключение ЭКГ, средние показатели диастолической и систолической скоростей. Это соотношение - индикатор пульсации кровотока.

КРК (Коронарный резерв кровотока) является отношением гиперемированного и начального значений СПС, вычисленным после назначения фармакологического препарата. Это дает аппроксимацию сосудистой реактивности, благодаря оценке способности резерва кровотока коронарного русла. Резерв коронарного кровотока может снижаться при значимом стенозе артерии или поражении капиллярного русла.

П/Д (акроним отношения между Проксимальной СПС и Дистальной СПС). Необходимо наличие боковой ветви между проксимальным исследуемым сегментом и стенозом. Это позволяет оценить степень снижения кровотока, вследствие стеноза артерии.

Диастолическо-систолическое соотношение скоростей (ДССС)

ДССС – отношение средних значений диастолической и систолической скоростей и является индикатором пульсации кровотока. В стволе ЛКА его значение > 1.5 с преобладающим диастолическим кровотоком, тогда как в

ПКА это значение ~ 1.0 с почти равным значением в систолу и диастолу.

Снижение нормального диастолического кровотока и ДССС было продемонстрировано после экспериментального создания стеноза [15]. Эти результаты были подтверждены интраоперационными исследованиями при окклюзии шунтов к коронарным артериям [16]. Коронарные артерии со стенозами показывают снижение ДССС с доминированием систолического компонента в более чем 50% случаев [14, 17].

Соотношение проксимальной и дистальной скоростей (П/Д)

Измерение скорости кровотока через зону стеноза может использоваться, чтобы оценить гемодинамическое значение коронарных поражений, принимая во внимание два факта: 1) изменения скорости кровотока отражают изменения в объеме протекающей крови, при этом необходимо, чтобы профиль сосуда оставался постоянным; 2) площадь поперечного сечения эпикардальных артерий уменьшается пропорционально объемной скорости кровотока по мере отхождения боковых ветвей от основной артерии так, что скорость кровотока остается постоянной на всем протяжении артерии. В боковых ветвях эта закономерность сохраняется [18].

В нормальных коронарных артериях отношение П/Д, определенное с использованием доплеровской методики, равно 1 [14]. Выраженное поражение в эпикардальной зоне значительно увеличивают сопротивление и перенаправляет кровотоки в ветви, находящиеся проксимальнее зоны поражения, снижая скорость кровотока в постстенотической области. Это отражается в высоком соотношении П/Д [17, 19]. Основываясь на клинических испытаниях по изучению градиента давления, результатов миокардиальной сцинтиграфии, был вычислен пограничный коэффициент 1.7 для отношения П/Д для идентификации гемодинамически значимых поражений. Снижение скорости кровотока в постстенотической области, приводящее к отношению П/Д > 1.7 , связано с градиентом давления > 30 мм рт.ст. в разветвленных артериальных системах [14, 19].

Самые большие ограничения для клинического использования этого индекса, это возможность измерения скорости кровотока проксимальнее стеноза только у двух из трех пациентов. Отсутствие крупных коллатералей в ПКА и в аутовенозных шунтах означает, что не существует значимого перераспределения кровотока [2]. Кроме того, в случаях диффузного поражения или нескольких стенозов, дистальная скорость может увеличиться, таким образом, давая ложно нормализованное значение для отношения П/Д. Этот показатель не должен использоваться в подобных случаях.

Коронарный резерв кровотока (КРК)

Наиболее информативный параметр, главным образом отображающий физиологические изменения при коронарном стенозе и функциональное состояние дистальной микроциркуляции. У лабораторных животных увеличение эпикардального стеноза приводит к предсказуемому понижению КРК, начиная, приблизительно со значения 60% сужения просвета по диаметру. При стенозе более 80-90% весь коронарный резерв исчерпывается и поток в покое начинает уменьшаться [10, 20]. Модели на животных показывают, как резерв кровотока уменьшается при увеличении стеноза, достигая отношения 1:1 для самых тяжелых поражений [21]. Снижение гиперемизированного кровотока через зону стеноза указывает на значимость поражения и линейно связано с градиентом давления [21]. КРК может стать функциональным эквивалентом морфологического описания эпикардальных коронарных поражений.

При наличии поражения коронарных артерий у человека, КРК необходимо измерить после стеноза, где градиент давления достигает 20 мм рт.ст.. Кроме того, измерение проксимального КРК искажается наличием боковых ветвей и престенотической девиацией кровотока в зоне с более низким сопротивлением [19]. В том же исследовании, Т. Donohue с соавт. [19] сравнили ангиографические данные, данные, полученные с помощью

доплеровского проводника и градиента давления, со статистически значимыми отклонениями, обнаруженными при измерении дистальной СПС, ДССС и КРК у больных с градиентом более 20 мм рт.ст.

Интракоронарное введение папаверина увеличивает коронарную скорость кровотока в 4 - 6 раз у людей с нормальными коронарными артериями [22]. Среди пациентов, подвергнутых коронарным вмешательствам, КРК в артериях без значимых поражений составил 2.9 ± 0.95 с относительно большими индивидуальными различиями (диапазон от 2.1 до 4.2) [2]. Подобные результаты были получены с аденозином (12-18 мкг болюсно, КРК 2.5-3.5) в исследовании на 490 пациентах, которые включали пациентов с нормальными коронарными артериями, сосудами без значимых стенозов и пациентов с пересаженным сердцем [23, 24]. Значения > 2 считаются нормой, значения < 2 предполагают наличие значимой функциональной или органической обструкции коронарных артерий.

При любой интерпретации КРК необходимо принимать во внимание переменные гемодинамические условия, при которых получено значение коронарного резерва. Поскольку КРК - показатель, изменяющийся в покое без изменений в гиперемизованном состоянии, или наоборот, это значительно влияет на результат [21]. Увеличение кровотока в покое уменьшает КРК в отсутствии других нарушений, таких как факторы, вызывающие рост потребления кислорода миокардом (тиреотоксикоз) или такими факторами как анемия, тахикардия, увеличение желудочковой преднагрузки [9]. С другой стороны, изменения кровяного давления не влияют на КРК и в покое и при гиперемии [25]. Кроме того, другие факторы, такие как гипертрофия миокарда или поражение капиллярного русла (артериальная гипертензия, диабет, трансплантация сердца и т.д.) снижают КРК и влияют на оценку тяжести стеноза независимо от специфики поражения [26]. Измерение КРК менее важно при оценке функциональной значимости остаточного стеноза после первичной ангиопластики на инфаркте миокарда, так как в этом случае КРК ниже из-за поражения

микроциркуляторного русла [27, 28]. Зарубцевавшийся миокард вызывает патологическую вазодилатацию из-за структурного повреждения сосудистого русла [21]. Несмотря на эти ограничения, КРК предоставляет ценную информацию и может быть единственным надежным параметром для оценки ПКА и других артерий без крупных ветвей.

Относительный коронарный резерв кровотока (оКРК)

Абсолютный КРК - сумма реакций микроциркуляторного русла и магистральных артерий. Для улучшения диагностической точности и определения ложноположительных результатов при определении КРК было предложено, чтобы КРК также определялся во второй артерии, где нет значимых поражений, таким образом получая показатель относительного резерва коронарного кровотока (оКРК), равного отношению КРК в пораженном сосуде к значению коронарного резерва в референсном сосуде. КРК имеет сходное значение в трех основных артериях, при этом не существует различий по сегментам артерий, величина оКРК - 1.0 ± 0.2 [23, 24].

Относительный КРК улучшает специфичность при исследовании поражения и дает более надежную информацию о состоянии капиллярного русла [29, 30]. Вследствие непредсказуемых аномалий микроциркуляции, оКРК обеспечивает лучшую корреляцию с миокардиальным фракционным резервом кровотока ($\text{ФРК}_{\text{мио}}$) чем абсолютный КРК, при стенозе коронарных артерий 50%-95% [31].

Наличие диффузного поражения эпикардиальных артерий может нивелировать преимущества оКРК, как способа оценки стеноза, так как значение параметра будет занижено, таким образом есть риск недооценки значимости поражения [30]. Также необходимо помнить, что определение оКРК продлевает процедуру и в ряде случаев невозможно, так как может не быть нормальной коронарной артерии для сравнения.

Безопасность и осложнения методики

Риски и осложнения использования доплеровского проводника подобны таковым при использовании другого коронарного инструментария. О преходящей предсердно-желудочковой блокаде сообщается в 2% исследований ПКА (обычно протекает бессимптомно и чаще всего у пациентов с пересаженным сердцем), стенокардия из-за коронарного обкрадывания отмечается менее, чем в 1% случаев, также как спазм коронарной артерии и диссекции при заведении проводника [32]. В исследовании 906 пациентов с использованием аденозина или папаверина, сообщалось в общей сложности о 2.9% неблагоприятных кардиальных событий, которые распределились следующим образом: 15 случаев (1.6%) тяжелой преходящей брадикардии (асистолия или блокада 2, 3 степени) после назначения аденозина, 9 случаев (0.99%) спазма артерии при заведении проводника, 2 желудочковых фибрилляции (0.22%) и 1 случай гипотензии (0.11%) с брадикардией и экстрасистолией. Частота осложнений была значительно выше у пациентов с пересаженным сердцем, подвергнутых коронарной ангиографии или ангиопластике. Доплеровское исследование ПКА связано с большей частотой осложнений, преимущественно брадикардией, по сравнению с ЛКА. Все осложнения купированы медикаментозно [33].

Клиническое применение

Оценка пограничных поражений

Функциональное исследование пограничных поражений коронарных артерий (сужение просвета по диаметру на 30% - 70%) является важной клинической проблемой. Характеристика гемодинамически значимых поражений связана с тремя главными изменениями постстенотического коронарного кровотока, определенного при помощи доплеровского проводника:

1. Снижение скорости (СПС меньше 20 см/с), отношение П/Д > 1.7

для поражений сосудистого русла с боковыми ветвями связано с градиентом 30 и более мм.рт.ст [19]. В некоторых исследованиях доплер использовался для вычисления степени стеноза в процентах. Однако при использовании этого уравнения существуют значительные теоретические и практические ограничения, самое важное из которых – низкая вероятность получения адекватных данных для выполнения расчетов (только 16% от всех пациентов, включенных в исследование) [34].

2. Редукция фазированного кровотока ДССС < 1.5 [16, 17]. Эта особенность пульсирующего кровотока используется для оценки коронарного стеноза. «Систолизация» коронарного кровотока (понижение диастолической скорости с относительным сохранением систолической скорости) встречается в артериях со значительными поражениями и обратима после успешной ангиопластики [2, 14, 17, 35, 36]. ДССС не столь надежен как КРК для функциональной оценки поражений, но является полезным для оценки их нормализации после ангиопластики. Использование ДССС для оценки значимости поражений ограничено большой степенью вариабельности этого индекса, который меняется под воздействием сократимости миокарда и зависит от точки измерения. Прогностическое значение ДССС в определении значения поражения составляет 80% по сравнению с 95% для КРК. По этой причине КРК используется для принятия решения о методе лечения [2, 9].

3. Снижение значения КРК < 2.0 . Коронарный резерв кровотока - надежный метод для оценки функционального значения пограничных стенозов коронарных артерий [19, 20, 37-39]. Различные группы продемонстрировали близкую корреляцию между КРК, измеренным доплеровским проводником и КРК, определенным при помощи радионуклидного сканирования с таллием²⁰¹, или SPECT-Tc⁹⁹ у больных с пограничными коронарными поражениями. Пограничные

значения между 1.7 и 2.0 для КРК идентифицирует более чем 90% пациентов с патологией при радионуклидной диагностике [38-40]. Чувствительность, специфичность и прогностическое значение КРК составило соответственно 94%, 95% и 94% в исследовании, выполненном J. Joeу с соавт. [39]. С помощью КРК часто можно идентифицировать стеноз коронарной артерии, ответственный за возникновение клинических проявлений при множественном поражении при нестабильной стенокардии без изменений на ЭКГ. Также возможно определить умеренные поражения, требующие вмешательства. В сравнительном исследовании с использованием ангиографии, доплеровского исследования и нагрузочной пробы у 225 пациентов с единственным пораженным сосудом до и спустя 6 месяцев после ангиопластики, дистальный КРК показал лучшую корреляцию со степенью стеноза и минимальным диаметром просвета при использовании таких параметров как ДССС и отношение П/Д. Логистический регрессивный анализ показал, что только КРК и степень стеноза или минимальный диаметр просвета были независимыми предикторами результата нагрузочной пробы [41].

ДССС < 1.5 для ЛКА, отношение П/Д > 1.7 и КРК < 2.0 считаются индикаторами гемодинамически значимых коронарных поражений в клинической практике. Важно, что интракоронарное доплеровское исследование позволяет идентифицировать пациентов, артерии которых не требуют реваскуляризации. Нормальный градиент скорости и/или нормальный КРК позволяет отложить вмешательство без риска для пациента [42, 43].

Оценка эндотелиальной функции

Взаимодействие между вазоконстрикцией и вазодилатацией, обеспеченное эндотелием, помогает поддерживать сосудистый тонус и реакцию на изменения в метаболической активности [44, 45]. Здоровый

эндотелий выделяет оксид азота, что является сильным сосудорасширяющим средством, имеет антиагрегантный эффект на тромбоциты и ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток. Повреждение эндотелиальных клеток приводит к снижению продукции оксида азота (из его предшественника L-аргинина) и минимальное проникновение этого вещества из-за утолщения субэндотелиального слоя. Это - возможное объяснение вызванного эндотелием нарушения вазодилатации, наблюдаемого у больных с артериальной гипертензией [44], сахарным диабетом [46], гиперлипидемией и атеросклерозом [45].

Ацетилхолин (АХ) является лекарственным средством, наиболее часто используемым при изучении эндотелиальной функции. Вазоконстрикция или вазодилатация после назначения АХ - результирующее влияние антагонистических действий этого вещества на эндотелиальные клетки (вазодилатация из-за стимуляции выделения оксида азота) и на гладкомышечные клетки (вазоконстрикция вызывается прямым воздействием на холинергические рецепторы). В дозах между 10^{-8} и 10^{-6} М АХ вызывает вазодилатацию, стимулируя нормальный эндотелий, в то время как у пациентов при эндотелиальной дисфункции ацетилхолин вызывает парадоксальную вазоконстрикцию эпикардиальных сосудов [47].

Аденозин - независимое от эндотелия сосудорасширяющее средство, не требующее здорового эндотелия или синтеза оксида азота для расширения артериол [48]. Последовательное назначение АХ и аденозина может помочь при дифференцировке между снижением КРК из-за анатомических повреждений (снижение реакции на любой препарат) от снижения КРК из-за дисфункции эндотелия (нормальная реакция на аденозин и патологическая реакция на ацетилхолин). Эндотелиальная дисфункция отмечается при диффузном атеросклеротическом поражении после трансплантации [49] и при нарушениях обмена веществ (сахарный диабет или гиперлипидемия) [45, 46].

Исследование микроциркуляции

При синдроме X (миокардиальная ишемия из-за дисфункции коронарной микроциркуляции) четким показателем для диагноза является низкий КРК при ангиографически нормальных эпикардиальных артериях [50]. Прежде, чем поставить этот диагноз, необходимо исключить другие причины стенокардии с нормальными коронарными эпикардиальными артериями и низким показателем КРК, вызывающие левожелудочковую гипертрофию (аортальный стеноз [51], артериальная гипертензия [52], и т.д.).

Микроваскулярное поражение со снижением КРК было показано у нескольких пациентов с синдромом X, хотя в данном случае трудно провести корреляцию из-за различий по критериям включения и методологии [53-55]. В этой совокупности изменение скорости кровотока является гетерогенным и может отражать влияние внутренних факторов, определяемых эндотелием и снижением ответа на независимый от эндотелия сосудорасширяющий препарат, такой как аденозин [55].

При аутопсии были получены данные, показывающие васкулопатию сердечных трансплантантов, как диффузное поражение преимущественно сосудов с диаметром менее 400 мкм [2]. КРК может быть полезным при идентификации отторжения трансплантата и распространении сосудистого поражения, что дает представление о возможных способах лечения пациентов с пересаженным сердцем [56]. Последние исследования показали снижение КРК без поражения эпикардиальных сосудов и отсутствие корреляции между степенью снижения скорости кровотока и выраженности утолщения интимы коронарных артерий при оценке с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования [57, 58]. В соответствии с этими исследованиями, все больше пациентов с трансплантатами оцениваются при помощи доплеровского метода как средства обнаружения поражения небольших артерий на ранних стадиях.

КРК у пациентов с инфарктом миокарда

Известно, что у больных с инфарктом миокарда полуколичественная оценка степени кровотока $TIMI \leq 2$ прогностически важна. У больных с первичной ангиопластикой было показано, что значение $TIMI \leq 2$ коррелирует с низкой скоростью коронарного кровотока [9, 28, 59, 60]. Хотя доплеровское измерение скорости не может дифференцировать скорость между $TIMI 1$ и 2 [28, 59, 60] и существует перекрытие данных между степенью 2 и самыми низкими значениями $TIMI 3$, измерение этой скорости в артерии, ответственной за зону инфаркта, может выявить пациентов, которым может помочь дополнительное оперативное или медикаментозное лечение, направленное на улучшение коронарного кровотока.

После образования инфаркта КРК изменяется из-за нарушений микроциркуляции, при этом сложно различить, связано ли это изменение с остаточным стенозом или с потенциальной жизнеспособностью миокарда. При исследовании функциональной значимости остаточного стеноза это измерение менее важно [27]. В отсутствие остаточного стеноза исследование КРК может показать жизнеспособность миокарда [2]. При остаточном стенозе и сходной ангиографической картине КРК намного ниже у больных с предшествующим инфарктом по сравнению с контрольной группой [61]. После ангиопластики кровотоков остается патологическим у 80% пациентов с инфарктом и только у 44% пациентов без ИМ [61]. Кроме того, полученное после ангиопластики значение КРК не имеет прогностического значения для последующих кардиальных событий [62].

Изменение кровотока после ангиопластики

Доплеровское исследование может заменить неинвазивные функциональные методы для исследования значимости поражения при оценке пограничных стенозов. Этот метод является важной альтернативой, позволяющей выиграть время и уменьшить стоимость исследования и дискомфорт для пациента, позволяя выполнять вмешательство

непосредственно после ангиографии. Однако во время выполнения вмешательств никакие бесконтактные методы функционального исследования не применимы и доплеровское исследование может стать обязательным инструментом для определения функциональной значимости стеноза и оценке результатов чрескожных коронарных вмешательств. К сожалению, использование этой методики лимитировано при наличии капиллярного поражения и дистальной эмболии, особенно во время коронарных вмешательств, что может повлиять на возможность доплеровской техники оценить эффективность ангиопластики при эпикардальном стенозе. Ангиографически успешная коронарная реваскуляризация обычно приводит к восстановлению нормальных параметров кровотока [14, 17, 36], однако, зачастую низкий КРК сохраняется после баллонной ангиопластики при ангиографически нормальном просвете [63]. Гемодинамические изменения во время процедуры, микроэмболизация, преходящие или постоянные изменения дистальной капиллярной реакции могут объяснить лишь часть этого несоответствия, как показывается более поздней нормализацией КРК при некоторых поражениях [64].

В больших исследованиях продемонстрировано, что ухудшение резерва кровотока после ангиопластики чаще ассоциируется с постоянной или рецидивирующей стенокардией, существует высокая вероятность положительных нагрузочных тестов через 1 месяц, что может потребовать реваскуляризации целевого поражения в течение 6 месяцев [65, 66]. В исследовании DEBATE (Европейское Исследование По Конечным Доплеровским Точкам Результатов Ангиопластики) были получены следующие результаты: комбинация оптимального ангиографического результата (диаметр остаточного стеноза < 35%) и КРК > 2.5 с благоприятным клиническим результатом через 6 месяцев (MACE 16%) [65]. В исследовании применялся метод нагрузочного тестирования до и спустя 6 месяцев после ЧТКА [41]. J. Piek с соавт. [67] также показали на подгруппе пациентов, которым выполняли измерение КРК через 6 месяцев, что у

больных с рецидивом стенокардии и реваскуляризации целевого поражения наблюдался низкий коронарный резерв кровотока из-за рестеноза и/или постоянного повышенного значения скорости кровотока в покое. У пациентов без наличия рестеноза определялось уменьшение или увеличение коронарного резерва кровотока в отдаленном периоде, что определялось изменениями в скорости гиперемизированного кровотока. В подгруппе из 183 пациентов субоптимальный коронарный резерв кровотока был связан с постоянно повышенным уровнем средней пиковой скорости кровотока в покое, преходящим снижением средней пиковой скорости при гиперемии, старческим возрастом и женским полом [68].

В исследовании DEBATE пациенты также мониторировались в течение 15 минут после последнего раздувания баллона: если КРК оставался устойчивым и не отмечалось циклических изменений скорости кровотока (редкий, но опасный феномен, связанный с рецидивирующей тромбоцитарной эмболией [69, 70]), ни одной окклюзии через 24 часа после ЧТКА не наблюдалось [71].

КРК при выполнении стентирования

Основываясь на этих результатах, были проведены три рандомизированных исследования для проверки гипотезы о возможностях ангиографии и доплеровского исследования по обнаружению поражений после ЧТКА при низком риске неблагоприятных событий, подобных риску, наблюдаемому после имплантации стента [72-74]. В исследовании DEBATE II были включены только пациенты с короткими поражениями в артериях с диаметром > 2.75 мм. Была выполнена несбалансированная рандомизация 97 пациентов с избирательным стентированием и 523 больных с резидуальным стенозом $< 35\%$ и КРК > 2.5 . Среди этих пациентов выполнялась вторая рандомизация для стентирования или ЧТКА. Исследование подтвердило высокий риск больших коронарных событий у пациентов с выполненной ЧТКА, у которых не была выполнена оценка ангиографических и

доплеровских критериев, не выполнялось стентирование и наблюдение за выживанием без неблагоприятных событий в группах с избирательным и "необязательным" стентированием (86.6% и 85.6%, соответственно). Отдельный анализ подгруппы, где были достигнуты оптимальные результаты после ЧТКА показали, что стентирование могло способствовать сокращению числа неблагоприятных событий в отдаленном периоде (однолетнее выживание без неблагоприятных событий 93.5% против 84.1%; $p = 0.066$). Подобные различия не являются статистически значимыми, но сеют определенные сомнения по поводу стратегии «необязательного» стентирования, особенно при более высокой стоимости в течение одного года (6573 евро и 5885 евро, соответственно; $p = 0.014$). В два другие исследования (FROST (Французское Рандомизированное Исследование по Оптимальному Стентированию) и DESTINI (Международное Исследование по Доплеровским Конечным Точкам Стентирования) было включено 251 и 723 пациента, соответственно. Отличие этих исследований от DEBATE II в том, что у них был простой протокол рандомизации 1:1, более низкий порог КРК (2.0 для DESTINI и 2.2 для FROST) и более широкие критерии включения. В исследовании DESTINI также регистрировались пациенты с множественными поражениями коронарных артерий при условии, что все поражения подходили для имплантации стента. Оба исследования показали сходные клинические результаты в течение одного года (в DESTINI случаи больших коронарных событий составили 17.8% в группе избирательного стентирования и 18.9% - в группе ЧТКА, частота повторной реваскуляризации целевого сосуда за 1 год составила 14.9% в группе избирательного стентирования и 15.6% в группе ЧТКА). В исследовании FROST также была выполнена последующая ангиография, показавшая сходное значение минимального диаметра просвета в группах с «необязательным» и избирательным стентированием (1.90 ± 0.79 мм и 1.99 ± 0.70 мм, соответственно, $p = 0.39$) и частоту развития бинарного рестеноза (27.1% и 21.4%, соответственно, $p = 0.37$). В исследовании DESTINI,

возможно из-за большей сложности поражений, была отмечена более высокая стоимость и продолжительность лечения при избирательном стентировании, определялась значительная разница в результатах через 1 год у пациентов в США [75]. В подгруппе исследования DEBATE II было изучено 45 пациентов с диссекциями после выполнения ЧТКА, показавших сходные значения КРК с пациентами без диссекций: рандомизация в этой подгруппе для стентирования не улучшила непосредственный КРК или отдаленный результат [76].

Два недавних обзора по теме «необязательного» стентирования [77, 78] подтвердили факт, что в этих исследованиях только меньшей части пациентов в группе с использованием стратегии «необязательного» стентирования и контролем при помощи доплеровской методики и количественной ангиографии была выполнена только ангиопластика, а 50% - 60% среди этих пациентов так или иначе был имплантирован стент. При этих обстоятельствах маловероятно, что данная стратегия может быть дешевле и занимать меньше времени, чем избирательное стентирование, которое, учитывая технологические параметры современных стентов, может быть выполнено в 30% - 60% случаев без преддилатации [79].

Значение использования КРК ограничено теми случаями, когда применение стента снижает резидуальный стеноз до уровня $< 30\%$, что обеспечивает круглый профиль артерии и закрывает диссекции. В реальности ангиографически неочевидные диссекции, значимое недораскрытие стента, несоответствующий диаметр стента из-за диффузного изменения референсного сегмента и оставшиеся незастентированными пораженные участки артерии могут оправдать использование функционального метода исследования выраженности поражения после имплантации стента. В сравнительном исследовании 33 пациентов с имплантацией проволочных или трубчатых стентов, С. Vrints с соавт. [80] сообщили, что значение КРК было более высоким в группе с трубчатыми стентами (2.46 ± 0.13 и 1.96 ± 0.14 , соответственно, $p < 0.05$), несмотря на сходный диаметр после имплантации

стента при ангиографическом контроле ($11 \pm 2\%$ и $13 \pm 2\%$, соответственно). Для подтверждения того, что недораскрытие стента явилось основной причиной этого различия, увеличение скорости кровотока было получено во время вытягивания доплеровского проводника через проволочный стент ($83 \pm 24\%$ увеличения скорости), но не в случае с трубчатыми стентами ($5 \pm 5\%$ увеличения скорости, $p < 0.05$).

При анализе, ограниченном пациентами, которым был успешно имплантирован один трубчатый стент (417 пациентов в исследовании DESTINI) значение $KPK \leq 2.0$ (109 пациентов, 26%) соответствовало двукратному риску повторной реваскуляризации по сравнению с пациентами, у которых значение KPK было > 2.0 (22% и 11%, соответственно, $p = 0.01$). Это различие оставалось значимым после стандартизации всех других клинических и ангиографических переменных, коррелировавших со случаями реваскуляризации целевого сосуда [81].

Комбинированные параметры давления-кровотока

Одновременная оценка давления и кровотока может преодолеть ограничения обоих методов, но использование двух датчиков, смонтированных на проводниках, делает это исследование достаточно проблематичным в клинической практике [82]. В настоящее время в практике начинают применяться новые показатели, основанные на отношении между давлением и кровотоком в диастолу, которые, как было показано, хорошо коррелируются с выраженностью стеноза на моделях животных [83, 84]. Предлагаются упрощенные показатели, основанные на отношении между градиентом давления и скоростью кровотока в покое и при гиперемии. Комбинация смонтированного на проводнике датчика давления и термодилуционной системы - другая возможная альтернатива по преодолению ограничений KPK [85]. Простой метод для получения значения KPK как квадратного корня из отношения величин давления при гиперемии и в покое находится на стадии клинических испытаний [86].

Список литературы

1. Hatle L., Angelsen B. Physics of blood flow. In Hatle L., Angelsen B., eds. *Doppler Ultrasound in Cardiology*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1982:8-31.
2. Carlier S.G., Di Mario C., Kern M.J. et al. Intracoronary Doppler and pressure monitoring. In Topol E.J., ed. *Textbook of Interventional Cardiology*, 3rd ed. W.B. Saunders Co. 1999:748-81.
3. Hartley C.J., Cole J.S. An ultrasonic Doppler system for measuring blood flow in small vessels. *J Appl Physiol* 1974; 37:626-9.
4. Kern M.J., Courtois M., Ludbrook P.A. A simplified method to measure coronary blood flow velocity in patients: Validation and application of a new Judkins-style Doppler-tipped angiographic catheter. *Am Heart J* 1990; 120:1202-12.
5. Sibley D.H., Millar H.D., Hartley C.J. et al. Subselective measurement of coronary blood flow velocity using a steerable Doppler catheter. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:1332.
6. Doucette J.W., Corl P.D., Payne H.M. et al. Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation* 1992; 85:1899-911.
7. Sabiston D.C. Jr., Gregg D.E. Effect of cardiac contraction on coronary blood flow. *Circulation* 1957; 15:14-23.
8. Bach R.G., Kern M.J., Donohue T.J. et al. Comparison of arterial and venous coronary bypass conduits. Analysis of intravessel blood flow velocity characteristics. *Circulation* 1992; 86:I-181.
9. Chou T.M., Zellner C., Kern M.J. Evaluation of myocardial blood flow and metabolism. In Baim D. & Grossman W. eds. *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention*. 6th ed. Lippincott, Williams & Wilkins de Philadelphia. 2000:393-421.
10. Gould K.L., Lipscomb K., Hamilton G.W. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution

during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974; 33:87-94.

11. Shammass N.W., Thondapu V., Gerasimou E.M. et al. Effect of pretreatment with nitroglycerine on coronary flow reserve measured using bolus of intracoronary adenosine. *Circulation* 1995; 92:I-264.

12. Kern M.J., Donohue T.J., Aguirre F.V. et al. Assessment of angiographically intermediate coronary artery stenosis using the Doppler flowwire. *Am J Cardiol* 1993; 71:26D-33D.

13. Ofili E.O., Labovitz A.J., Kern M.J. Coronary flow dynamics in normal and diseased artery. *Am J Cardiol* 1993; 71:3D-9D.

14. Ofili E.O., Kern M.J., Labovitz A.J. et al. Analysis of coronary blood flow velocity dynamics in angiographically normal and stenosed arteries before and after endolumen enlargement by angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:308-16.

15. Wiesner T.F., Levesque M.J., Rooz E. et al. Epicardial coronary flow including the presence of stenosis and aorto-coronary bypasses. II: Experimental comparison and parametric investigations. *J Biomech Eng* 1988; 110:144.

16. Kajiyama F., Tsujioka K., Ogasawara Y. et al. Analysis of flow characteristics in poststenotic regions of the human coronary artery during bypass graft surgery. *Circulation* 1987; 76:1092-1100.

17. Segal J., Kern M.J., Scott N.A. Alteration of phasic coronary artery flow velocity in human during percutaneous coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:276-86.

18. Seiler C., Kirkeeide R.L., Gould K.L. Basic structure-function relations of the epicardial coronary vascular tree. Basis of quantitative coronary arteriography for diffuse coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85:1987-2003.

19. Donohue T.J., Kern M.J., Aguirre F.V. et al. Assessing the hemodynamic significance of coronary artery stenoses: analysis of translesional pressure-flow velocity relations in patients. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:449-58.

20. Gould K.L., Kirkeeide R., Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. Part I: Relative and absolute coronary

flow reserve during changing aortic pressure. Part II: Determination of arteriographic stenosis dimensions under standardized conditions. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:459-74.

21. Klocke F.J. Measurements of coronary flow reserve: defining pathophysiology versus making decisions about patient care. *Circulation* 1987; 76:1183-9.

22. Wilson R.F., White C.W. Intracoronary papaverine: an ideal coronary vasodilator for studies of the coronary circulation in conscious humans. *Circulation* 1986; 73:444-51.

23. Kern M.J., Donohue T.J. Doppler assessment of coronary blood flow. *Am J Cardiol* 1996; 77:520-5.

24. Kern M.J., Bach R.G., Mechem C.J. et al. Variations in normal coronary vasodilatory reserve stratified by artery, gender, heart transplantation and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1154-60.

25. McGinn A.L., White C.W., Wilson R.F. Inter-study variability of coronary flow reserve. *Circulation* 1990; 81:1319-30.

26. Strauer B.E. The significance of coronary reserve in clinical heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:775-83.

27. Caleys M.J., Vrints C.J., Bosmans J.M. et al. Coronary flow reserve measurement during coronary angioplasty in the infarct-related vessel. *Circulation* 1995; 92:I-326.

28. Moore J.A., Kern M.J., Donohue T.J. et al. Disparity of TIMI grade flow and directly measured flow velocity during direct angioplasty for acute myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994; 32:86.

29. Kern M.J., Donohue T.J., Bach R.G. et al. Assessment of intermediate coronary stenosis by relative coronary flow velocity reserve. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(suppl A):21A.

30. Baumgart D., Haude M., George G. et al. Improved assessment of coronary stenosis reserve using the relative flow velocity reserve. *Circulation* 1998; 98:40-6.

31. Baumgart D., Haude M., Liu F. et al. Fractional velocity reserve a new index for stenosis severity assessment with good correlation to fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(suppl A):126A.
32. Mechem C., Kern M.J., Aguirre F.V. et al. Safety and outcome of angioplasty guidewire Doppler instrumentation in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. *Circulation* 1992; 85:I-323.
33. Qian J., Baumgart D., Oldenburg O. et al. Safety of intracoronary Doppler flow measurement. *Am Heart J* 2000; 140:502-10.
34. Di Mario C., Meneveau N., Gil R. et al. Maximal blood flow velocity in severe coronary stenosis measured with a Doppler guide wire. *Am J Cardiol* 1993; 71:54D-61D.
35. Heller L.I., Silver K.H., Villegas B.J. et al. Blood flow velocity in the right coronary artery: assessment before and after angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1012-7.
36. Serruys P.W., Di Mario C., Meneveau N. et al. Intracoronary pressure and flow velocity with sensor-tip guidewires: a new methodologic approach for assessment of coronary hemodynamics before and after coronary interventions. *Am J Cardiol* 1993; 71:41D-53D.
37. Kern M.J., Dilegonul U., Aguirre F.V. et al. Intravenous adenosine: continuous infusion and low dose bolus administration for determination of coronary vascular reserve in patients with and without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:718-29.
38. Miller D.D., Donohue T.J., Younis I.T. et al. Correlation of pharmacologic Tc99-Sestamibi myocardial perfusion imaging with post-stenotic coronary flow reserve in patients with angiographically intermediate coronary stenoses. *Circulation* 1994; 89:2150-60.
39. Joey J.D., Schulman D.S., Lasorda D. et al. Intracoronary Doppler guide wire versus stress single-photon emission computed tomographic thallium-201 imaging in assessment of intermediate coronary stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:940-7.

40. Donohue T.J., Miller D.D., Bach R.G. et al. Correlation of poststenotic hyperemic coronary flow velocity and pressure with abnormal stress myocardial perfusion imaging in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 77:948-54.
41. Piek J.J., Boersma E., Di Mario C. et al. Angiographical and Doppler flow-derived parameters for assessment of coronary lesion severity and its relation to the result of exercise electrocardiography. DEBATE study group. *Eur Heart J* 2000; 21:466-74.
42. Kern M.J., Donohue T.J., Aguirre F.V. et al. Clinical outcome of deferring angioplasty in patients with normal translesional pressure flow velocity measurements. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:178-87.
43. Moses J., Shaknovich A., Kreps E. et al. Clinical follow-up of intermediate lesions not hemodynamically significant by Doppler flow wire criteria. *Circulation* 1994; 90:I-227.
44. Panza J.A., Quyyumi A.A., Brush J.E. et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323:22-7.
45. Forstermann U., Mugge A., Alheid U. et al. Selective attenuation of endothelium-mediated vasodilation in atherosclerotic human coronary arteries. *Circ Res* 1988; 62:185-90.
46. Johnstone M.T., Gallagher S.J., Scales K.M. et al. Endothelium-dependent vasodilation is impaired in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1992; 68:I-168.
47. Hodgson J.M., Marshall J.J. Direct vasoconstriction and endothelium-dependent vasodilation. Mechanisms of acetylcholine effects on coronary flow and arterial diameter in patients with nonstenotic coronary arteries. *Circulation* 1989; 79:1043-51.
48. Zijlstra F., Juilliere Y., Serruys P.W. et al. Value and limitations of intracoronary adenosine for the assessment of coronary flow reserve. *Cathet Cardiovasc Diag* 1988; 15:76-80.
49. Gagliardi G., Crea F., Polleta B. et al. Coronary microvascular endothelial

dysfunction in transplanted children. *Eur Heart J* 2001; 22:254-60.

50. Cannon R.O.III, Camici P.G., Epstein S.E. Pathophysiological dilemma of Syndrome X. *Circulation* 1992; 85:883-92.

51. Marcus M.L., Doty D.B., Hirratzka L.F. et al. Decreased coronary reserve as mechanism of angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N Engl J Med* 1982; 37:1362-6.

52. Houghton J.L., Prisant L.M., Carr A.A. et al. Relationship of left ventricular mass to impairment of coronary vasodilator reserve in hypertensive heart disease. *Am Heart J* 1991; 21:1107-12.

53. Chauhan A., Mullins P.A., Petch M.C. et al. Is coronary flow reserve in response to papaverine really normal in syndrome X? *Circulation* 1994; 89:1998-2004.

54. Rosen S.D., Uren N.G., Kaski J.C., et al. Coronary vasodilator reserve, pain perception and sex in patients with syndrome X. *Circulation* 1994; 90:50-60.

55. Quyyumi A.A., Cannon R.O., Panza J.A. et al. Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Circulation* 1992; 86:1864-71.

56. McGinn A.L., Wilson R.F., Olivari M.T. et al. Coronary vasodilator reserve after human orthotopic cardiac transplantation. *Circulation* 1988; 78:1200-9.

57. Wolford T., Kern M.J. Assessment of transplant arteriopathy by intracoronary two-dimensional ultrasound imaging and coronary flow velocity. *Cathet Cardiovasc Diag* 1995; 35:335-42.

58. Caracciolo E.A., Wolford T.L., Underwood R.D. et al. Influence of intimal thickening on coronary blood flow responses in orthotopic heart transplant recipients. *Circulation* 1995; 92:II-182-II-190.

59. Kern M.J., Moore J.A., Aguirre F.V. et al. Determination of angiographic (TIMI grade) blood flow by intracoronary Doppler flow velocity during acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94:1545-52.

60. Aguirre F.V., Donohue T.J., Bach R.G. et al. Coronary flow velocity of

infarct-related arteries. Physiologic differences between complete (TIMI III) and incomplete (TIMI 0, I, II) angiographic coronary perfusion. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:401A.

61. Claeys M.J., Vrintz C.J., Bosmans J. et al. Coronary flow reserve during coronary angioplasty in patients with a recent myocardial infarction. Relation to stenosis and myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1712-9.

62. Miller D.D., Nallamothu R.B., Shaw L.J. et al. Does intracoronary Doppler assessment of post-stenotic reperfusion flow enhance cardiac event prediction as compared to other post-myocardial infarction risk markers? *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(suppl A):71A.

63. Kern M.J., Dupouy P., Drury J.H. et al. Role of coronary artery lumen enlargement in improving coronary blood flow after balloon angioplasty and stenting: a combined intravascular ultrasound Doppler flow and imaging study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1520-7.

64. Wilson R.F., Johnson M.R., Marcus M.L. et al. The effect of coronary angioplasty on coronary flow reserve. *Circulation* 1988; 77:873-85.

65. Serruys P.W., Di Mario C., Piek J. et al. Prognostic value of intracoronary flow velocity and diameter stenosis in assessing the short- and long-term outcomes of coronary balloon angioplasty: the DEBATE Study (Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe). *Circulation* 1997; 96:3369-77.

66. Dupouy P., Pelle G., Garot P. et al. Physiologically guided angioplasty in support to a provisional stenting strategy: immediate and six-month outcome. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 49:369-75.

67. Piek J.J., Boersma E., Voskuil M. et al. The immediate and long-term effect of optimal balloon angioplasty on the absolute coronary blood flow velocity reserve. A subanalysis of the DEBATE study. Doppler End-points Balloon Angioplasty Trial Europe. *Eur Heart J* 2001; 22:1725-32.

68. Albertal M., Regar E., Van Langenhove G. et al. Flow velocity and predictors of a suboptimal coronary flow velocity reserve after coronary balloon angioplasty. *Eur Heart J* 2002; 23:133-8.

69. Anderson H.V., Kirkeeide R.L., Stuart Y. et al. Coronary artery flow monitoring following coronary interventions. *Am J Cardiol* 1993; 71:62D-69D.
70. Kern M.J., Donohue T., Bach R. et al. Monitoring cyclical coronary blood flow alterations after coronary angioplasty for stent restenosis with a Doppler guide wire. *Am Heart J* 1993; 125:1159-61.
71. Sunamura M., Di Mario C., Piek J.J. et al. Cyclic flow variations after angioplasty: a rare phenomenon predictive of immediate complications. DEBATE Investigator's Group. *Am Heart J* 1996; 131:843-8.
72. Serruys P.W., de Bruyne B., Carlier S. et al. Randomized comparison of primary stenting and provisional balloon angioplasty guided by flow velocity measurement [In Process Citation]. *Circulation* 2000; 102:2930-7.
73. di Mario C., Moses J.W., Anderson T.J. et al. Randomized comparison of elective stent implantation and coronary balloon angioplasty guided by online quantitative angiography and intracoronary Doppler. *Circulation* 2000; 102:2938-44.
74. Lafont A., Dubois-Rande J.L., Steg P.G. et al. The French Randomized Optimal Stenting Trial: a prospective evaluation of provisional stenting guided by coronary velocity reserve and quantitative coronary angiography. F.R.O.S.T. Study Group. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:404-9.
75. Cohen D., Taira D., di Mario C. et al. In-hospital and 6 month follow-up costs of universal vs provisional stenting: results from the DESTINI trial. *Circulation* 1998; 98:I-499.
76. Albertal M., Van Langenhove G., Regar E. et al. Uncomplicated moderate coronary artery dissections after balloon angioplasty: good outcome without stenting. *Heart* 2001; 86:193-8.
77. Cantor W.J., Peterson E.D., Popma J.J. et al. Provisional stenting strategies: systematic overview and implications for clinical decision-making [In Process Citation]. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1142-51.
78. Anderson H.V., Carabello B.A. Provisional versus routine stenting: routine stenting is here to stay. *Circulation* 2000; 102:2910-4.

79. Briguori C., Sheiban I., de Gregorio J. et al. Direct coronary stenting without predilation. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1910-5.
80. Vrints C.J., Claeys M.J., Bosmans J. et al. Effect of stenting on coronary flow velocity reserve: comparison of coil and tubular stents. *Heart* 1999; 82:465-70.
81. Nishida T., di Mario C., Kern M. et al. Impact of final coronary flow velocity reserve on late outcome following stent implantation. *Eur Heart J* 2002: In press.
82. Di Mario C., Gil R., De Feyter P.J. et al. Utilization of translesional hemodynamics: comparison of pressure and flow methods in stenosis assessment in patients with coronary artery disease. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 38:189-201.
83. Mancini G.B., Cleary R.M., DeBoe S.F. et al. Instantaneous hyperemic flow-versus-pressure slope index. Microsphere validation of an alternative to measures of coronary reserve. *Circulation* 1991; 84:862-70.
84. Di Mario C., Krams R., Gil R. et al. Slope of the instantaneous hyperemic diastolic coronary flow velocity-pressure relation. A new index for assessment of the physiological significance of coronary stenosis in humans. *Circulation* 1994; 90:1215-24.
85. Pijls N., de Bruyne B., Smith L. et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans. *Circulation* 2002; In press.
86. Di Mario C., Liistro F., Colombo A. A new method for calculation of CFR from pressure measurements: initial clinical applications (abstract). *J Am Coll Cardiol* 2001: in press (March).

Глава 6

Результаты собственных исследований

На базе центра рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого Минобороны России» в 1996 году в клиническую практику была внедрена методика внутрисосудистого ультразвукового исследования, измерение фракционного резерва кровотока и коронарного резерва кровотока начало выполняться с 2005 года. В 2007 году началось применение внутрисосудистого ультразвукового исследования с функцией виртуальной гистологии.

С октября 2005 года по декабрь 2006 года проводилось исследование пограничных поражений коронарного русла с помощью внутрисосудистого ультразвука и измерения фракционного резерва кровотока [1-4].

Критериями включения в исследование являлись:

- наличие у пациентов стабильной стенокардии напряжения, функциональный класс которой оценивался по классификации Канадской ассоциации кардиологов;
- многососудистое поражение коронарного русла с наличием пограничных и выраженных стенозов по результатам КАГ;
- первичный (не рестеноотический) характер сужений коронарных артерий;
- минимальная площадь просвета пограничных стенозов $> 4 \text{ мм}^2$, минимальный диаметр просвета пограничных стенозов $> 2 \text{ мм}$ по результатам внутрисосудистого ультразвукового исследования;
- фракционный резерв кровотока пограничных стенозов > 0.75 по результатам внутрисосудистой манометрии;
- выполнение стентирования стентами с лекарственным покрытием («Cypher») как минимум одного гемодинамически значимого стеноза.

В исследование не включались пациенты с поражением ствола левой коронарной артерии, острым коронарным синдромом, бифуркационной

техникой стентирования, ранее выполненной операцией аорто-коронарного шунтирования и с выраженной дисфункцией левого желудочка ($ФВ < 40\%$).

В соответствии с вышеизложенными критериями в исследование было включено 84 пациента. Первую группу составил 41 пациент, которым наряду со стентированием выраженных стенозов выполнялось вмешательство на пограничных поражениях. Вторую группу составили 43 пациента, которым выполнялось стентирование только выраженных стенозов без коррекции пограничных поражений (рис. 1).

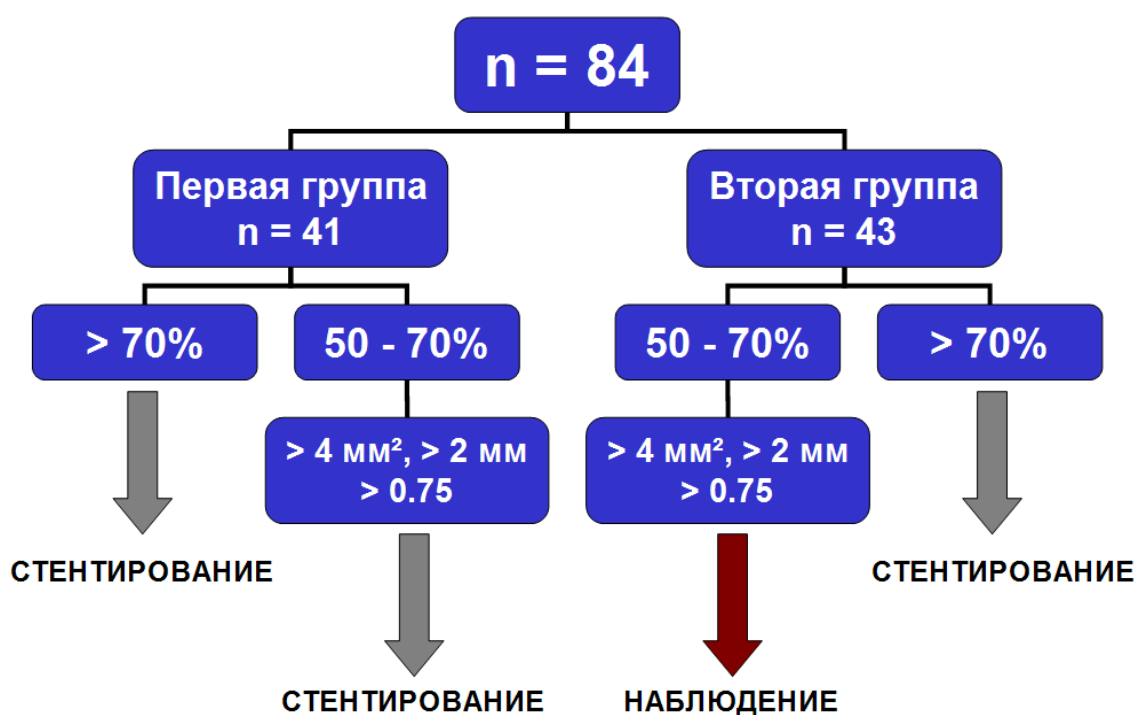


Рис. 1.
Структура исследования.

В первой группе 37 (90.2%) пациентов были мужского, 4 (9.8%) - женского пола. Во второй группе 38 (88.4%) и 5 (11.6%) пациентов соответственно. Исходные клинические показатели представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Исходная клиническая характеристика первой и второй групп

Показатель	Первая группа	Вторая группа
Средний возраст	54.2 ± 6.3	56.3 ± 5.2
Инфаркты в анамнезе	19 (46.3%)	22 (51.2%)
Гипертония	23 (56.1%)	25 (58.1%)
Курение	21 (51.2%)	24 (55.8%)
Сахарный диабет II типа	4 (9.8%)	3 (6.9%)
ФВ ЛЖ (%)	55.3 ± 10.2	54.4 ± 11.4

$p > 0.05$ во всех случаях сопоставления

84 пациентам в первой и второй группах всего было имплантировано 153 стента с лекарственным покрытием («Cypher»). В первой группе пациентов число имплантированных стентов составило 98 (64.1% от общего числа стентов), во второй группе - 55 (35.9% от общего числа стентов) ($p < 0.05$).

Летальных исходов при выполнении рентгенохирургических вмешательств в первой и второй группах не было. Развития инфарктов миокарда в первой и второй группах наблюдения на госпитальном этапе не определялось. Случаев острого и подострого тромбоза стентов не отмечалось.

Клинически эффективными на госпитальном этапе наблюдения считались вмешательства, в результате которых происходило повышение толерантности к физической нагрузке на 2 или более функциональных класса или при полном исчезновении стенокардии и/или объективных признаков ишемии. При отсутствии повышения переносимости нагрузок или возобновления симптоматики стенокардии на госпитальном этапе вмешательство считалось неэффективным (таблица 2).

Таблица 2.

Результаты госпитального этапа наблюдения первой и второй групп пациентов.

Показатели	I	II
Повышение на 2 и более ФК	38 (92.7%)	41 (95.3%)
Повышение на 1 ФК	3 (7.3%)	2 (4.7%)
Исходный ФК стенокардии	0	0

$p > 0.05$ во всех случаях сопоставления

Пациенты с повышением толерантности к физической нагрузке на 1 функциональный класс в дальнейшее исследование не включались. Пациентам второй группы с повышением толерантности к физической нагрузке на 1 ФК вторым этапом выполнялось стентирование пограничных поражений.

Отдаленные результаты в первой и второй группах наблюдения оценивались через 6 месяцев после вмешательства и были изучены у 37 (90.2%) пациентов первой группы и у 39 (90.7%) пациентов второй группы (таблица 3).

Таблица 3.

Частота больших кардиальных событий в первой и второй группах.

Показатели	Первая группа	Вторая группа
Без приступов стенокардии	33 (89.2%)	34 (87.2%)
Возвратная стенокардия	4 (10.8%)	5 (12.8%)
Повторная ЧКВ	4 (10.8%)	5 (12.8%)
Острый инфаркт миокарда	0	0
АКШ	0	0
Смерть	0	0

$p > 0.05$ во всех случаях сопоставления

Как следует из данных таблицы 3, статистически достоверных различий в частоте больших кардиальных событий в первой и второй группах пациентов через 6 месяцев наблюдения получено не было. На основании полученных результатов были сделаны следующие выводы:

- комплексный метод исследования коронарных сосудов - ангиография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, внутрисосудистая манометрия, - является высокоинформативным способом диагностики гемодинамической значимости стеноза и определяет последующую тактику стентирования;

- пограничные стенозы коронарных артерий со степенью сужения просвета по диаметру от 50% до 70% по результатам коронарной ангиографии при значениях фракционного резерва кровотока > 0.75 по результатам внутрисосудистой манометрии, минимальной площади просвета $> 4 \text{ мм}^2$ и минимальном диаметре просвета $> 2 \text{ мм}$ по результатам внутрисосудистого ультразвукового исследования не требуют стентирования.

На рис. 2 представлен алгоритм обследования пациентов с пограничными стенозами коронарных артерий.



Рис. 2.

Алгоритм обследования пациентов с пограничными стенозами

ССП – степень сужения просвета, МДП – минимальный диаметр просвета,

МПП – минимальная площадь просвета, ФРК – фракционный резерв кровотока.

Клиническое наблюдение 1.

Пациент М., 53 года с клиникой стенокардии напряжения IV ФК. По результатам коронарной ангиографии (визуальная оценка): ПМЖА – стеноз около 60% в проксимальном сегменте (рис. 3), ПКА - субтотальный стеноз в среднем сегменте (рис. 4). Первым этапом выполнялось стентирование стеноза в ПКА (рис. 5).

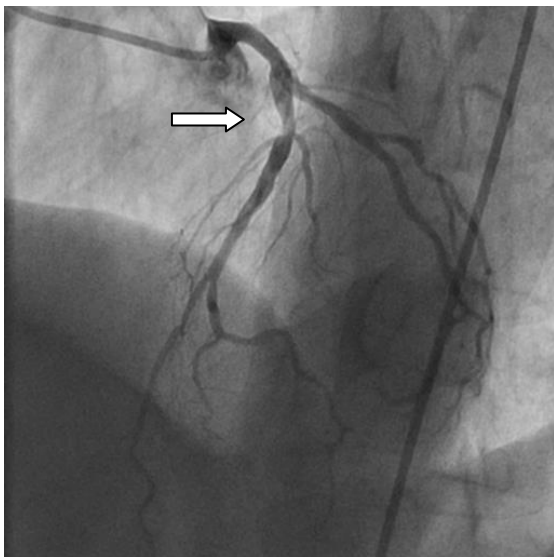


Рис. 3.
Пограничный стеноз в проксимальном сегменте ПМЖА.

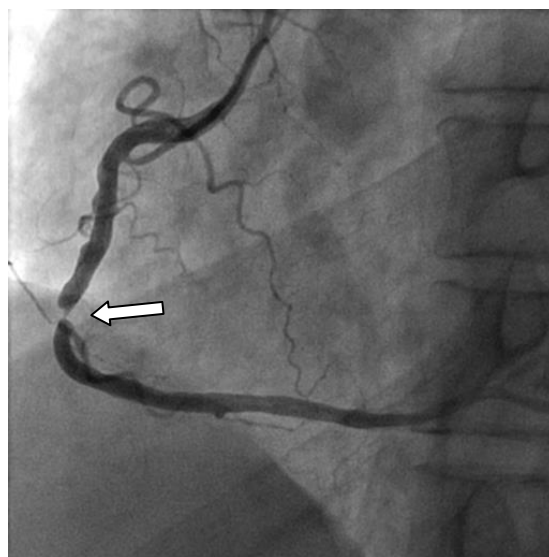


Рис. 4.
Субтотальный стеноз в среднем сегменте ПКА.

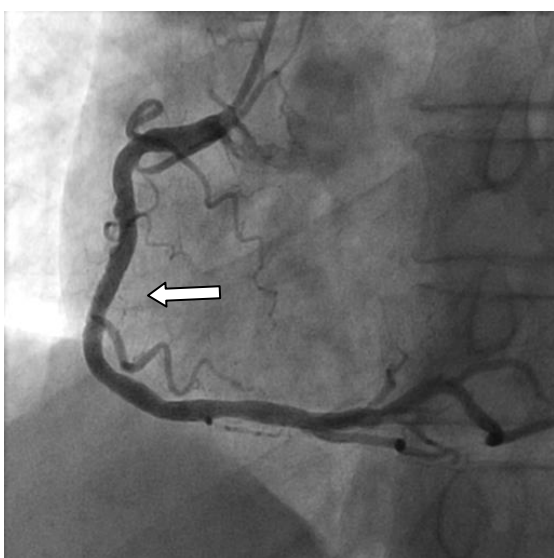


Рис. 5.
Ангиографический результат после стентирования ПКА.

Вторым этапом выполнялось ВСУЗИ и измерение ФРК пограничного поражения в проксимальном сегменте ПМЖА (рис. 6, 7).

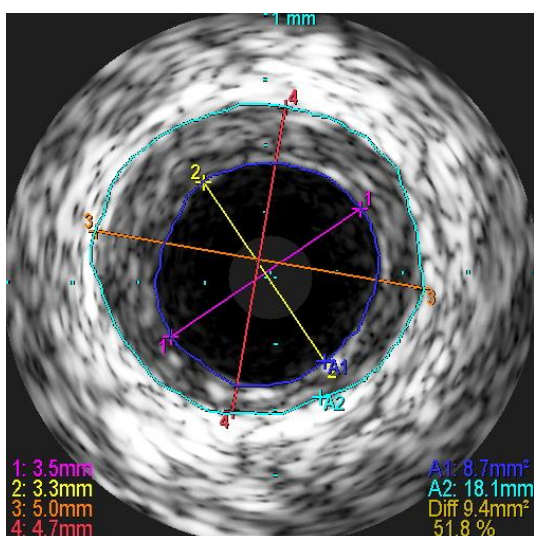


Рис. 6.
ВСУЗИ: измерение МДП и МПП.

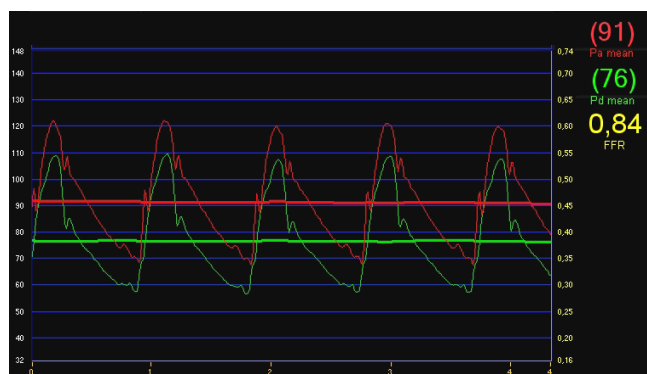


Рис. 7.
ВСУЗИ: измерение ФРК.

По результатам ВСУЗИ: минимальный диаметр просвета (МДП) – 3.3 мм, минимальная площадь просвета (МПП) – 8.7 мм². По результатам ВСУЗИ: фракционный резерв кровотока – 0.84. На основании полученных результатов принято решение не выполнять вмешательство на ПМЖА. На госпитальном этапе наблюдения приступы стенокардии пациента не беспокоят, результат велоэргометрии – отрицательный. Через 6 месяцев наблюдения – приступы стенокардии пациента не беспокоят, результат велоэргометрии – отрицательный.

Клиническое наблюдение 2.

Пациентка Т., 61 год с клиникой стенокардии напряжения II-III ФК. Результат нагрузочной пробы (велоэргометрия) – положительный. По результатам коронарной ангиографии (визуальная оценка): ПМЖА – стеноз 80% в проксимальном сегменте, 70% в среднем сегменте (рис. 8), ПКА – стеноз около 60% в дистальном сегменте (рис. 9).

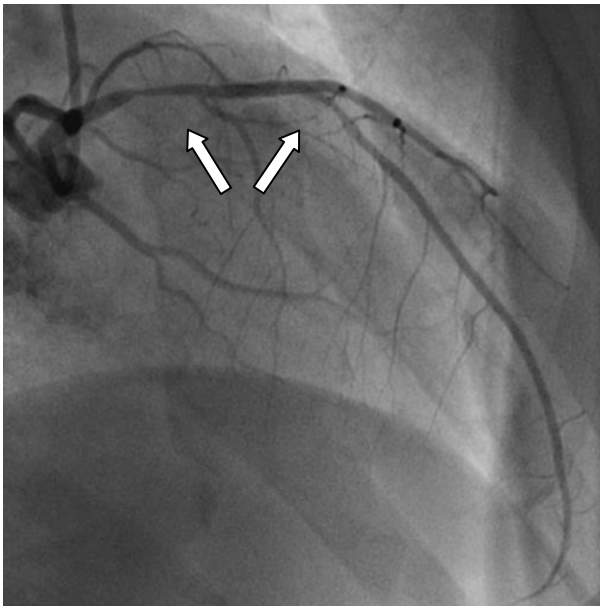


Рис. 8.
Выраженные стенозы в проксимальном и среднем сегментах ПМЖА.

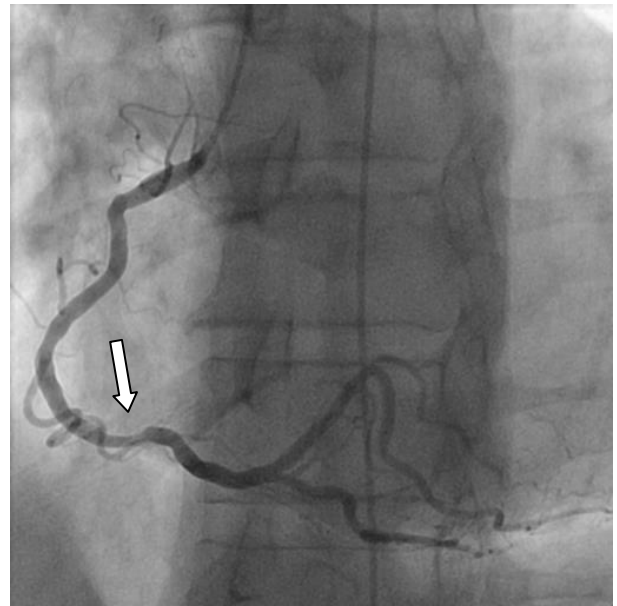


Рис. 9.
Пограничный стеноз в дистальном сегменте ПМЖА.

Первым этапом выполнялось стентирование поражений ПМЖА (рис. 10). Вторым этапом при помощи ВСУЗИ и ВСМ оценивалась гемодинамическая значимость стеноза в дистальном сегменте ПКА (рис. 11, 12).

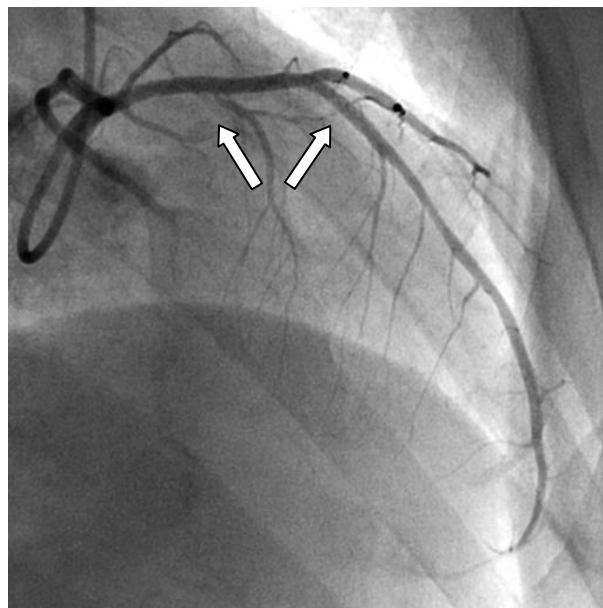


Рис. 10.
Результат после стентирования стенозов в ПМЖА.

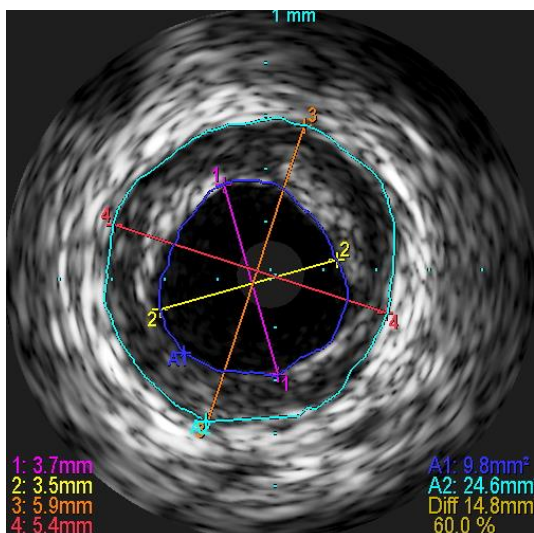


Рис. 11.
ВСУЗИ: измерение МДП и МПП.



Рис. 12.
ВСМ: измерение ФРК.

По результатам ВСУЗИ: минимальный диаметр просвета (МДП) – 3.5 мм, минимальная площадь просвета (МПП) – 9.8 мм². По результатам ВСМ: фракционный резерв кровотока – 0.91. На основании полученных результатов принято решение не выполнять вмешательство на поражении ПКА. На госпитальном этапе наблюдения приступы стенокардии пациентку не беспокоят, результат велоэргометрии – отрицательный. Через 6 месяцев наблюдения – приступы стенокардии пациентку не беспокоят, результат велоэргометрии – отрицательный.

Клиническое наблюдение 3.

Пациентка Т., 55 лет с клиникой стенокардии напряжения III ФК. Результат нагрузочной пробы - отрицательный. По результатам коронарной ангиографии (визуальная оценка): ПМЖА – стеноз около 70% в среднем сегменте (рис. 13), ПКА – стеноз около 50% устья, стеноз около 60% в среднем сегменте (рис. 14).

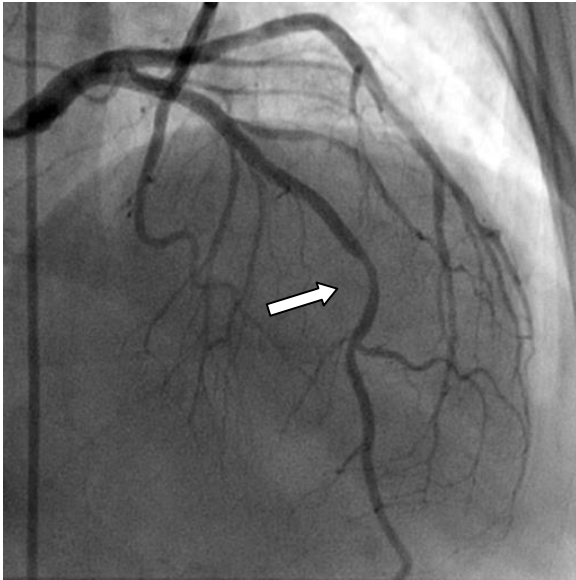


Рис. 13.
Стеноз в среднем сегменте ЛМЖА.

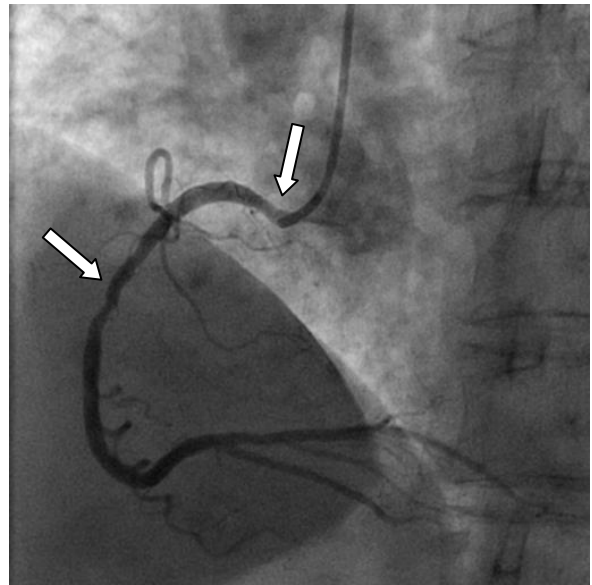


Рис. 14.
Стенозы в устье и
среднем сегменте ПКА.

Первым этапом было принято решение оценить гемодинамическую значимость стеноза в ЛМЖА (рис. 15, 16).

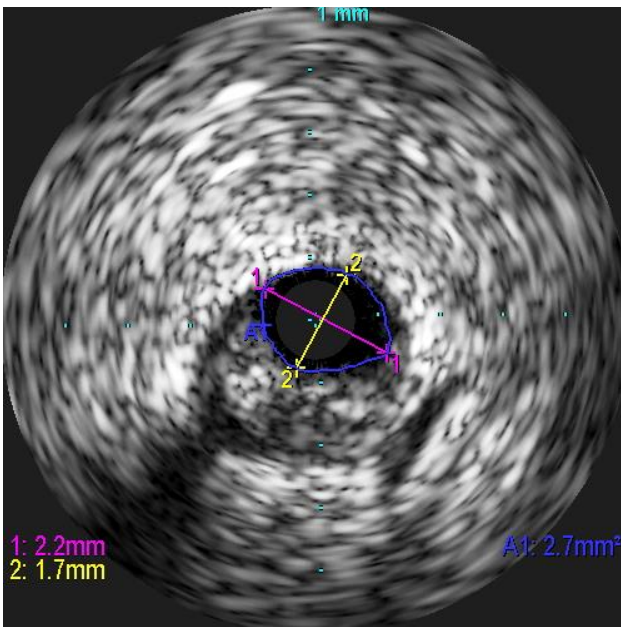


Рис. 15.
ВСУЗИ: МДП и МПП в ЛМЖА.

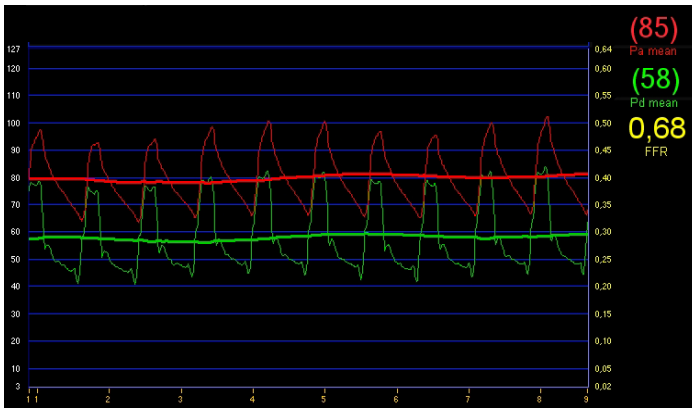


Рис. 16.
ВСМ: измерение ФРК в ПМЖА.

По результатам ВСУЗИ: минимальный диаметр просвета (МДП) – 1.7 мм, минимальная площадь просвета (МПП) – 2.7 мм². По результатам ВСМ: фракционный резерв кровотока – 0.68. На основании полученных результатов стеноз в ПМЖА был определен как гемодинамически значимый, и было принято решение выполнить вмешательство (рис. 17).

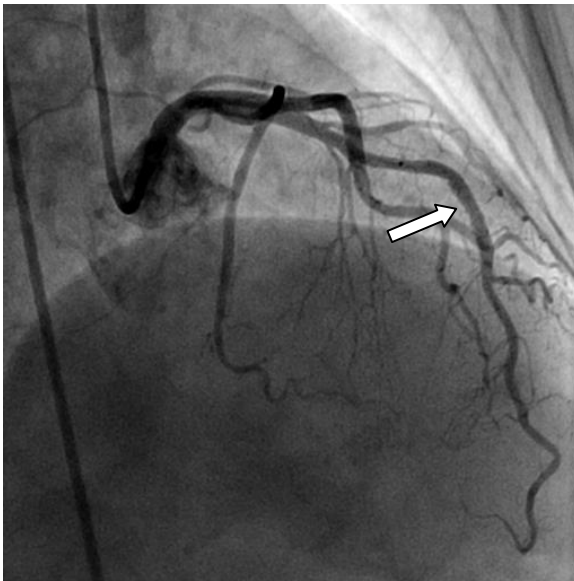


Рис. 17.
Результат после стентирования
стеноза в ПМЖА.

Вторым этапом оценивалась гемодинамическая значимость поражений в ПКА (рис. 18, 19, 20).

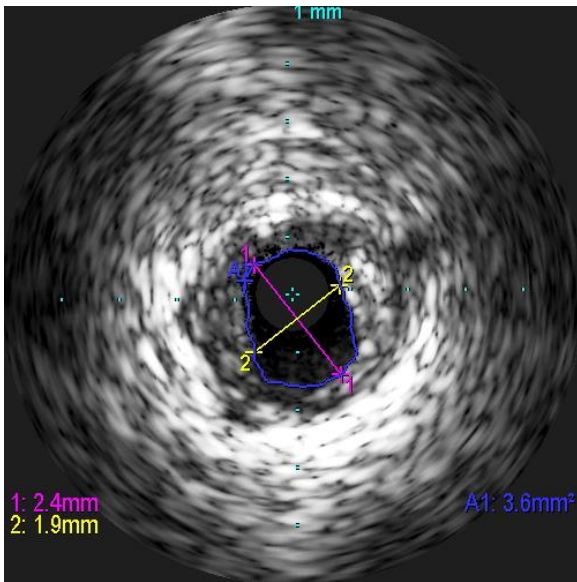


Рис. 18.
ВСУЗИ КА: МДП и МПП
в среднем сегменте.

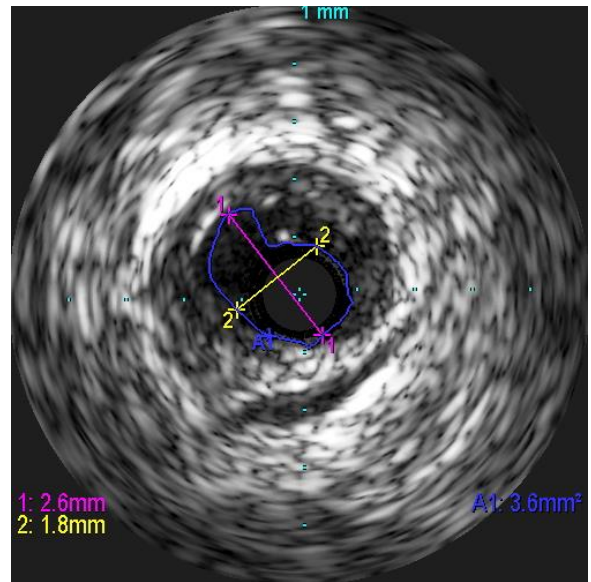


Рис. 19.
ВСУЗИ КА: МДП и МПП
в устье.

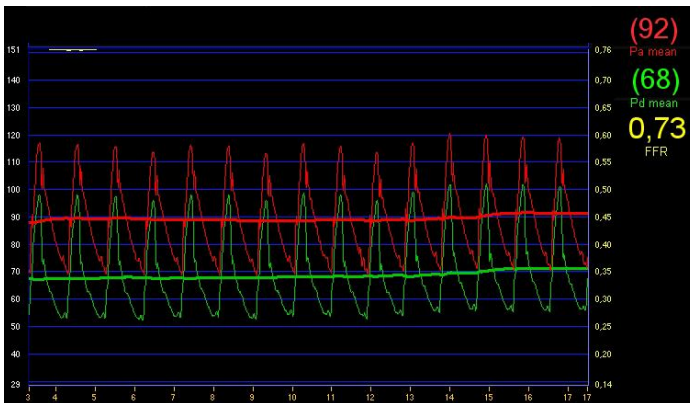


Рис. 20.
Суммарный ФРК в КА.

По результатам ВСУЗИ: минимальный диаметр просвета в среднем сегменте – 1.9 мм, минимальная площадь просвета – 3.6 мм²; минимальный диаметр просвета в устье – 1.8 мм, минимальная площадь просвета – 3.6 мм². По результатам ВСМ: суммарный фракционный резерв кровотока от поражений в устье и среднем сегменте – 0.73. На основании полученных результатов стенозы были определены как гемодинамически значимые, и было выполнено вмешательство на этих поражениях (рис. 21).

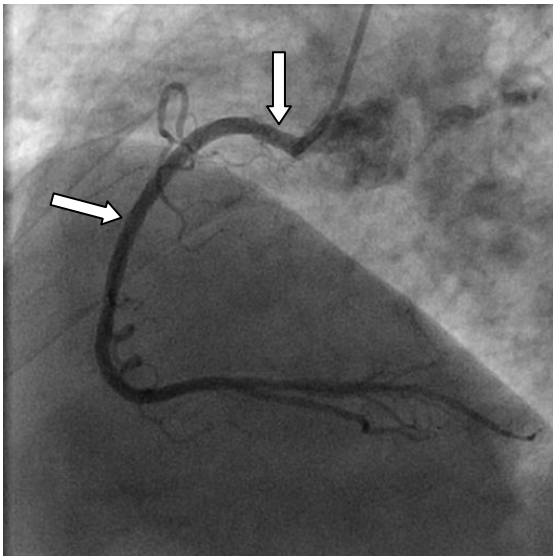


Рис. 21.
Результат после стентирования поражений в ПКА.

С августа 2007 г. по настоящее время проводится исследование по определению гемодинамической значимости стенозов боковых ветвей (диаметр более 2 мм, протяженность поражения менее 10 мм) после имплантации стента в магистральную артерию [5-7]. В исследование включаются пациенты с бифуркационным поражением ПМЖА. При выполнении вмешательства - в ПМЖА устанавливается стандартный коронарный проводник, в ДВ – проводник с датчиком давления. Обязательным критерием включения является наличие ангиографической компретации устья ДВ после имплантации стента в ПМЖА с сужением просвета по диаметру от 50% до 70%. Измерение ФРК в боковой ветви выполняется с помощью проводника, прижатого стентом в основной артерии.

Клиническое наблюдение 4.

Пациент И., 49 лет с клиникой стенокардии III ФК, результат велоэргометрии сомнительный. По результатам коронарной ангиографии (визуальная оценка) определяются тандемные стенозы на границе проксимального и среднего сегмента ПМЖА с сужением просвета около 90% (рис. 22). Первым этапом выполняется последовательная имплантация двух стентов в ПМЖА. При контрольной ангиографии определяется сужение

устья ДВ около 60% (рис. 23). Вторым этапом выполняется измерение ФРК в ДВ (рис. 24).

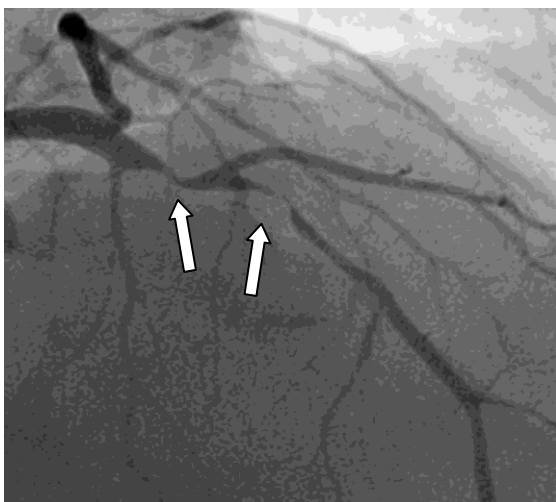


Рис. 22.
Тандемные стенозы на границе проксимального и среднего сегмента ПМЖА.



Рис. 23.
Ангиографический результат после последовательной имплантации двух стентов.

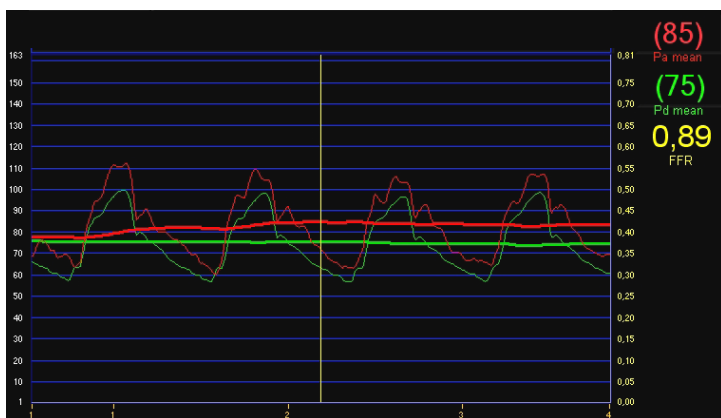


Рис. 24.
Измерение ФРК
в диагональной ветви.

Величина ФРК в диагональной ветви составила 0.89. На основании полученного результата было принято решение не выполнять вмешательство на ДВ. На госпитальном этапе наблюдения приступы стенокардии пациента не беспокоили, результат велоэргометрии – отрицательный. Через 6 месяцев наблюдения – отсутствие клиники стенокардии, результат нагрузочной пробы – отрицательный.

Клиническое наблюдение 5.

Пациент М., 55 лет с клиникой стенокардии III ФК, результат велоэргометрии положительный. По результатам коронарной ангиографии (визуальная оценка) определяется стеноз в среднем сегменте ПМЖА с сужением просвета около 70%-75% (рис. 25). Первым этапом выполняется стентирование поражения в ПМЖА. При контрольной ангиографии определяется сужение устья ДВ около 70% (рис. 26). Вторым этапом выполняется измерение ФРК в ДВ (рис. 27).

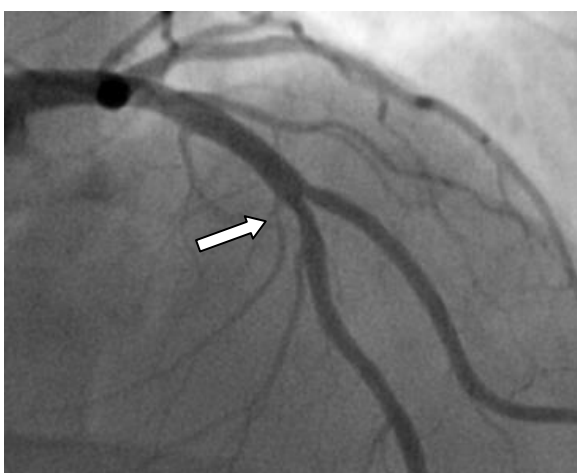


Рис. 25.
Стеноз около 70% в среднем сегменте ПМЖА.



Рис. 26.
Результат после стентирования.



Рис. 27.
Измерение ФРК
в диагональной ветви.

Величина ФРК в диагональной ветви составила 0.80. На основании полученного результата было принято решение не выполнять вмешательство на ДВ. На госпитальном этапе наблюдения приступы стенокардии пациента не беспокоили, результат велоэргометрии – отрицательный. Через 6 месяцев наблюдения – отсутствие клиники стенокардии, результат нагрузочной пробы – отрицательный.

Список литературы

1. Иванов В.А., Мовсесянц М.Ю., Терёхин С.А. с соавт. Комплексная оценка «промежуточных» стенозов коронарных артерий в рентгенохирургической операционной. *Материалы пятой международной конференции «Высокие медицинские технологии XXI века»*. Б., 2006; 36.
2. Кохан Е.П., Иванов В.А., Мовсесянц М.Ю. с соавт. Комплексные методы оценки состояния сосудистого русла для определения тактики коронарных внутрисосудистых вмешательств. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии* М., 2007; 12:45-49.
3. Мовсесянц М.Ю., Иванов В.А., Абугов С.А. с соавт. Использование результатов внутрисосудистых методов исследования в рентгенохирургической операционной. *Материалы XI ежегодной сессии научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с всероссийской конференцией молодых ученых* М., 2007; 237.
4. Иванов В.А., Мовсесянц М.Ю., Абугов С.А. с соавт. Избирательная тактика стентирования при множественном поражении коронарного русла. *Материалы шестой международной конференции «Высокие медицинские технологии XXI века»*. Б., 2007; 41.
5. Иванов В.А., Мовсесянц М.Ю., Абугов С.А. с соавт. Использование результатов внутрисосудистой манометрии в определении тактики рентгенохирургического вмешательства при бифуркационных поражениях

коронарного русла. *Материалы шестой международной конференции «Высокие медицинские технологии XXI века»*. Б., 2007; 41.

6. Иванов В.А., Мовсисянц М.Ю., Бобков Ю.А. с соавт. Избирательная тактика стентирования при бифуркационном поражении коронарного русла. *Материалы тринадцатого всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов* М., 2007; 185.

7. Иванов В.А., Мовсисянц М.Ю., Бобков Ю.А. с соавт. Влияние результатов внутрисосудистой манометрии на тактику рентгенохирургических вмешательств при бифуркационных поражениях коронарного русла. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии* М., 2008; 14:38-39.