

Федеральное агентство научных организаций
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»



Научно-исследовательский институт кардиологии

Карпов Р.С., Бощенко А.А., Врублевский А.В.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
по новой медицинской технологии**

**«Методика неинвазивного дифференцирования вклада
макрососудистого и микрососудистого звеньев коронарного
русла в развитие коронарной недостаточности у больных
ишемической болезнью сердца»**

Томск 2016

1. ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ

1.1 Аннотация

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики гемодинамически значимых стенозов передней нисходящей коронарной артерии (ПНА) является оценка фракционного коронарного резерва, основанного на выявлении разницы давлений в постстенотической зоне и восходящей аорте. Значение показателя $<0,80$ служит признаком значимого стеноза и основанием для реваскуляризации. Однако методика является инвазивной, дорогостоящей и не позволяет предвидеть ситуацию. Данная медицинская технология **«Методика неинвазивного дифференцирования вклада макрососудистого и микрососудистого звеньев коронарного русла в развитие коронарной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца»** разработана для предангиографической диагностики гемодинамически значимых стенозов ПНА у лиц с возможным поражением макрососудистого и микрососудистого звеньев коронарного русла и своевременно выделить группу для проведения реваскуляризационных вмешательств. Сутью технологии служит трансторакальная ультразвуковая оценка относительного коронарного резерва. На первом этапе проводят регистрацию пиковых диастолических скоростей кровотока (V_{pd}) в исходном состоянии и на пике дипиридамомол-опосредованной вазодилатации в двух коронарных артериях - ПНА и правой (ПКА) одновременно, рассчитывают показатель коронарного резерва в каждом из сосудов по формуле: «коронарный резерв = V_{pd} стресс / V_{pd} покой». Затем выполняют расчет относительного коронарного резерва путем сравнения показателей коронарного резерва в ПНА и ПКА по формуле: «относительный коронарный резерв = коронарный резерв в ПНА / коронарный резерв в ПКА». Значение относительного коронарного резерва $<0,80$ у лиц со сниженным абсолютным резервом в ПНА ($<2,0$) с высокой чувствительностью и специфичностью свидетельствует о наличии стенозирования ПНА $>50\%$, требующего реваскуляризации. Использование технологии показано лицам с вероятной или определенной ишемической болезнью сердца (ИБС), особенно имеющих один и более факторов риска заболевания (курение, дислипидемию, артериальную гипертензию, сахарный диабет) Применение данной технологии позволяет разграничить вклад макрососудистого стенозирования от вклада других факторов (микрососудистых, реологических, гемодинамических) в развитие коронарной недостаточности. Данная технология в России и мире не имеет неинвазивных аналогов и прототипов.

Масштаб новизны технологии (**1 - новая отраслевая технология в мире (открытия, изобретения)**), 2 - новая технология для отрасли в стране, 3 - новая технология для учреждения-исполнителя)

Уровень новизны технологии (1 - радикальная, **2 - улучшающая**)

Метод оказания медицинской помощи (1 - инвазивный, **2 - неинвазивный**)

Информация о внедрении медицинской технологии

Информация о внедрении медицинской технологии	Внедрена в лечебно-диагностический процесс клиники НИИ кардиологии (акт внедрения № 5 от 28.06.2016)
---	--

1.2 Введение

Чрезвычайно ценная информация о структуре коронарных артерий и субстрате коронарного атеросклероза – атеросклеротической бляшке, получаемая с помощью коронарной ангиографии (КАГ), внутрисосудистого ультразвукового исследования и томографических технологий, не позволяет ответить на вопрос о функциональном состоянии коронарного русла. Вместе с тем у больных ИБС клинические симптомы и прогноз более тесно взаимосвязаны не со степенью и протяженностью стенозирования сосуда, а с выраженностью и распространенностью ишемии в бассейне пораженной артерии. Оценка функции коронарных артерий приобретает особую актуальность в спорных клинических ситуациях, в частности при диссоциации клинических и ангиографических данных, умеренных стенозах (50-70%) и сочетанных микрососудистых изменениях.

Внедрение интракоронарной ультразвуковой доплерографии и интракоронарной флоуметрии позволило ввести термин «резерв коронарного кровотока», или сокращенно «коронарный резерв» (КР), под которым понимают способность коронарного сосудистого русла увеличивать объемный кровоток соизмеримо потребностям миокарда в кислороде в конкретной гемодинамической ситуации. Установлено, что при гемодинамически значимом стенозировании снижение КР происходит непосредственно в зоне стеноза и дистальнее по ходу сосуда, поэтому для анализа функции артерии на всем протяжении определение КР целесообразно проводить в наиболее дистальных отделах эпикардальных сегментов магистральных коронарных артерий (МКА). Показатель КР рассчитывают как отношение максимально достигаемого уровня объема коронарного кровотока после введения вазодилататоров (аденозин) к объему коронарного кровотока в покое. Многочисленные работы показали тесную взаимосвязь объема коронарного кровотока с его скоростью и давлением в артерии, поэтому в последнее время при расчете КР все чаще используют динамику скорости или давления, а не изменение объема.

Вместе с тем широкое применение методов интракоронарной доплерографии и флоуметрии не только в клинической, но и научно-исследовательской практике, особенно в случае повторной и серийной оценки, ограничено инвазивным характером исследований, большими временными затратами, высокой стоимостью и лучевой нагрузкой на больного. До недавнего времени не существовало ни одного неинвазивного диагностического теста, позволяющего определить динамику скоростных характеристик кровотока непосредственно в дистальных отделах МКА. В последнее десятилетие оценка скоростей кровотока в ПНА стала возможной, благодаря стандартной трансторакальной эхокардиографии (ТТЭхоКГ), что позволило рассматривать метод как перспективный для оценки КР. Было выполнено несколько

валидизирующих исследований с одновременным определением КР в ПНА из трансторакального и интракоронарного доступов, подтвердивших способность ТТЭхоКГ корректно отражать уровень показателя. Трансторакальные исследования, выполненные в селективных группах больных ИБС, показали снижение КР при стенозировании, при этом критерием гемодинамически значимых стенозов ПНА в большинстве работ был определен уровень $KP < 2,0$. Однако в последующем многие исследователи, пытаясь руководствоваться уровнем $KP \geq 2,0$ в ПНА как критерием нормы не в селективной выборке больных ИБС, а в широкой популяции, были неприятно удивлены, получив сниженные значения показателя у ряда лиц, не имеющих стенозов артерии. Причинами снижения КР, помимо стенозирования, оказались по меньшей мере три основные группы факторов, влияющих на коронарный кровоток в покое и на пике гиперемии, а именно: сосудистое сопротивление крупных и мелких коронарных артерий, миокардиальное сопротивление и реологические факторы. Снижение КР в ПНА было выявлено у больных с микрососудистыми изменениями, сердечной недостаточностью, гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), курильщиков и др. На сегодняшний день способов, позволяющих разграничить уровень поражения коронарного русла (стенозы эпикардиальных сегментов МКА, микрососудистое или сочетанное поражение), базируясь на трансторакальной оценке КР, не существует, что значительно затрудняет интерпретацию полученных данных у больных с факторами риска ИБС. В интракоронарной доплерографии ранее был разработан показатель относительного КР, рассчитываемый как отношение КР в исследуемом сосуде к КР в референтном (потенциально здоровом) сосуде. Он был введен для понимания того, насколько полученное сниженное значение КР в исследуемой артерии у конкретного больного с его совокупностью факторов риска и гемодинамическими особенностями является типичным для других МКА этого же больного, помогая оценить гемодинамический вклад стенозирования и микрососудистых изменений. До настоящего времени трансторакальных доплерографических исследований в этом направлении не проводилось. В отдельных работах по ТТЭхоКГ последних 2-3 лет была показана возможность успешного определения показателя КР не только в ПНА, но и в задней межжелудочковой артерии (ЗМЖА), в 90% случаев являющейся дистальными отделами ПКА, то есть при ТТЭхоКГ появилась артерия, которая потенциально способна выступить референтным сосудом для ПНА. Таким образом, поводом для разработки данной технологии послужила адаптация концепции относительного КР для ТТЭхоКГ с целью разграничения вклада макрососудистого компонента и микрососудистых факторов в выраженность коронарной недостаточности с целью неинвазивной диагностики гемодинамически значимых стенозов ПНА.

1.3 Область применения

Медицинская технология разработана для доангиографической диагностики гемодинамически значимых стенозов ПНА у лиц с возможным поражением макрососудистого и микрососудистого звеньев коронарного русла

и своевременного выделения группы для проведения реваскуляризационных вмешательств.

1.4 Нормативные ссылки

В настоящем документе использованы ссылки на нормативные документы:

- Правила подготовки нормативных правовых актов федеральных органов исполнительной власти и их государственной регистрации (в ред. Постановлений Правительства РФ от 13.08.1997 г. № 1009, с изменениями от 11.12.1997 г. № 1538, 06.11.1998 г. № 1304, от 11.02.1999 г. № 154, от 30.09.2002 г. № 715, от 07.07.2006 г. № 418, от 29.12.2008 г. № 1048, от 17.03.2009 г. № 242, от 20.02.2010 г. № 336).
- Постановление Правительства Российской Федерации от 15 июня 2009 г. № 477 «Об утверждении Правил делопроизводства в федеральных органах исполнительной власти».
- ГОСТ Р 1.4-2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения».
- ГОСТ Р 1.5-2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Стандарты национальные Российской Федерации. Правила построения, изложения, оформления и обозначения».
- ГОСТ Р 1.1.003-96 «Общие требования к построению, изложению и оформлению нормативных и методических документов системы государственного санитарно-эпидемиологического нормирования. Руководство».
- ГОСТ Р 8.563-96 «Государственная система стандартизации Российской Федерации. Порядок разработки государственных стандартов».
- ГОСТ Р 8.010-99 «Государственная система обеспечения единства измерений. Методики выполнения измерений. Основные положения».

1.5 Определения, обозначения, сокращения

АД	артериальное давление
ВТК	ветвь тупого края
ДАД	диастолическое артериальное давление
д/3	дистальная треть
ЗМЖА	задняя межжелудочковая артерия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИВД	импульсно-волновой доплер
КАГ	коронарная ангиография
КР	коронарный резерв
ЛЖ	левый желудочек
МКА	магистральные коронарные артерии
ОА	огибающая артерия
ОПЦ	отрицательная предсказывающая ценность
ПКА	правая коронарная артерия
ПНА	передняя нисходящая коронарная артерия

ППЦ	положительная предсказывающая ценность
п/3	проксимальная треть
САД	систолическое артериальное давление
ТТЭхоКГ	трансторакальная эхокардиография
ЦДК	цветное доплеровское картирование
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиография
Vpd	пиковая диастолическая скорость коронарного кровотока
Vmd	средняя диастолическая скорость коронарного кровотока

1.6 Показания и противопоказания к использованию метода

1.6.1 Показания:

- Лица с болью в грудной клетке неясного генеза для выявления стенозов ПНА.
- Лица с типичной стенокардией для выявления гемодинамически значимых стенозов ПНА.
- Разграничения вклада макрососудистого компонента и микрососудистых факторов в снижение КР в ПНА.

1.6.2 Противопоказания:

Абсолютные противопоказания:

- Нарушения ритма и проводимости высоких градаций.
- Острый инфаркт миокарда.
- Нестабильная стенокардия.
- Острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака давностью менее 1 мес.
- Стеноз сонной артерии >70%.
- Хроническая обструктивная болезнь легких в фазе обострения и /или дыхательная недостаточность > II степени.
 - Отсутствие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.
 - Отсутствие окна локации в стандартных ультразвуковых проекциях.

Относительные противопоказания:

- Заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие пребыванию больного в положении на левом боку в течение 5 мин и более.
- Психические расстройства, затрудняющие контакт с больным.

Ограничение метода: невозможность определения КР в огибающей артерии (ОА) из-за низкой частоты визуализации ОА.

1.7 Методика проведения технологии «Методика неинвазивного дифференцирования вклада макрососудистого и микрососудистого звеньев коронарного русла в развитие коронарной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца»

1.7.1 Последовательность осуществления медицинской технологии

Трансторакальное исследование КР в дистальной трети ПНА и ПКА (ЗМЖА) следует проводить на ультразвуковых диагностических системах

экспертного класса с помощью широкополосных низкочастотных (1,5-4 МГц) секторных матричных датчиков, используя режим второй тканевой гармоники.

За 24 ч до теста исследуемым следует отменить все кофеин- и алкогольсодержащие напитки, за 12 ч до исследования - курение. За 48 ч до исследования следует удалить все лекарственные препараты, исключая сублингвальный нитроглицерин.

Поиск дистальных сегментов ПНА и ПКА осуществляют из апикального доступа в модифицированной 2-, 3- или 5-камерной позиции в режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК) с пределом Найквиста 18-20 см/с. Дистальную треть ПНА следует визуализировать в модифицированной 2- или 5-камерной позиции в передней межжелудочковой борозде дистальнее передней латеральной папиллярной мышцы. В норме кровотока в д/3 ПНА в данной позиции направлен от основания к верхушке сердца, сосуд в режиме ЦДК окрашен в красный цвет. Дистальной третью ПКА условно следует считать ЗМЖА, которая визуализируется из того же доступа в 2- или 3-камерной позиции ЛЖ в задней межжелудочковой борозде. Направление кровотока в ЗМЖА в данной позиции аналогично направлению кровотока в дистальной трети ПНА.

После получения устойчивого изображения фрагмента сосудов длиной на менее 1 см на протяжении всего кардиоцикла, в режиме импульсно-волнового доплеровского исследования следует зарегистрировать систоло-диастолический спектр коронарного кровотока в ПНА и ЗМЖА. Для корректной регистрации спектра угол между направлением ультразвукового луча и длинной осью артерии оптимизируют таким образом, чтобы он не превышал 30 градусов. Ширина контрольного объема составляет 1,5-2 мм. Анализируют диастолическую фазу коронарного кровотока в ПНА и ЗМЖА. Определяют пиковую (V_{p_d} , см/с) и среднюю (V_{m_d} , см/с) скорости коронарного кровотока. Расчет показателей проводится в трех последовательных кардиоциклах, после чего значения каждого из них усредняют.

Стресс-тест. После изучения параметров коронарного кровотока в покое выполняют оценку КР. В качестве стресс-агента применяется дипиридамол (Persantin, «Boehringer Ingelheim», Австрия) в виде внутривенной инфузии в дозе 0,56 мг/кг за 4 мин. После этого оценивают клиническое состояние больного, анализируют прирост частоты сердечных сокращений (ЧСС) и принимают решение о возможности продолжения теста. Затем дополнительно вводят 0,28 мг/кг дипиридамола за 2 мин до общей дозы 0,84 мг/кг. Если после введения максимальной дозы препарата ЧСС возрастает менее чем на 10% от исходного уровня, а тест отрицателен, при отсутствии противопоказаний (глаукома, задержка мочи и др.) дополнительно вводят атропин в дозе 1 мг (0,1%-1 мл внутривенно струйно). Повторную регистрацию доплеровского спектра коронарного кровотока в сосудах выполняют на пике гиперемии через 2 мин после введения полной дозы дипиридамола, стараясь воспроизвести проекцию сердца, точку регистрации спектра кровотока в сосуде и значение угла между направлением ультразвукового луча и длинной осью артерии, использованные в состоянии покоя.

Параллельно исследованию КР в исходном состоянии и на максимуме действия дипиридамола следует проводить гемодинамический мониторинг, определяя систолическое (САД), диастолическое (ДАД) артериальное давление и ЧСС, и регистрировать ЭКГ с помощью 6/12-канального электрокардиографа.

Расчет КР. Коронарный резерв рассчитывают отдельно для ПНА и ЗМЖА как отношение гиперемической пиковой диастолической скорости коронарного кровотока (V_{pd}) в соответствующем сосуде к базальной. КР следует считать сниженным, если его значение менее 2,0. Относительный коронарный резерв рассчитывают как отношение КР в ПНА к КР в ЗМЖА. Сниженное значение показателя диагностируют при значении $<0,80$. В случае выявления сниженного КР в ПНА ($<2,0$) и сниженного относительного КР в ПНА ($<0,80$) следует диагностировать гемодинамически значимый стеноз ПНА $>50\%$, при котором показано проведение реваскуляризационных вмешательств.

1.7.2 Материально-техническое обеспечение новой медицинской технологии предполагает использование следующего оборудования и расходного материала:

Оборудование:

- Любой из следующих ультразвуковых диагностических систем экспертного класса: Vivid 7, Vivid 7 Dimension и Vivid 9 (все - GE Healthcare, США); Acuson Sequoia 512 (Siemens-Acuson, Германия - США); iE 33, iE33 xMatrix (обе – Philips, Нидерланды).

- Один широкополосный секторный мультисекторный датчик (1,7-4 МГц).
- Любой многоканальный электрокардиограф.
- Любая система автоматического измерения АД.

Расходный материал:

- Одноразовые липкие кольца для регистрации одноканальной модифицированной ЭКГ на экране ультразвукового прибора, 3 шт.
- Диски (CD или DVD) для архивации результатов исследования, 1 шт.
- Одноразовые шприцы на 10 и 20 мл, 3 шт.

Список используемых лекарственных препаратов

- Дипиридамол (Персантин, «Boehringer Ingelheim», Австрия) из расчета 0,84 мг/кг веса.
- Эуфиллин, 2,4% раствор, 10-20 мл.
- Атропина сульфат 0,1% раствор, 1 мл.
- Изотонический 0,9% раствор натрия хлорида, 10-20 мл.

1.8 Осложнения и способы их устранения

Наиболее частое осложнение – типичный приступ стенокардии, для купирования которого следует прекратить инфузию дипиридамола и внутривенно болюсно ввести 5-10 мл 2,4% раствора эуфиллина на 10 мл физиологического раствора. Кроме того, частым побочным действием дипиридамола является появление чувства жара, потливости, сердцебиения,

головной боли, которые обусловлены системной вазодилатацией и купируются после внутривенного болюсного введения 5-10 мл 2,4% раствора эуфиллина на 10 мл физиологического раствора.

1.9 Заключение

Несмотря на то, что в большинстве случаев снижение КР свидетельствует о макрососудистом поражении МКА (гемодинамически значимых коронарных стенозах), в ряде случаев снижение КР < 2,0 может быть зафиксировано у больных со стенозами < 50%, микрососудистыми изменениями коронарного русла или у лиц с множественными факторами риска ИБС. При значениях КР в ПНА < 2,0 разграничить вклад макрососудистого и микрососудистого звеньев в снижение КР позволяет дополнительный расчет показателя относительного КР. При этом отношение «КР ПНА/КР ПКА» < 0,80 с высокой чувствительностью и специфичностью свидетельствует о наличии макрососудистого (стеноза > 50%) гемодинамически значимого поражения.

1.10 Библиография

Библиографические данные методических рекомендаций по применению новой медицинской технологии, научных публикаций, связанных с разработкой данной медицинской технологии (при наличии)	<ol style="list-style-type: none">1. Бощенко А.А., Врублевский А.В., Карпов Р.С. Трансторакальное ультразвуковое исследование магистральных коронарных артерий. – Томск: STT. – 2015. – 240 с. - ISBN 978-5-93629-540-1.2. Alla Boshchenko, Alexander Vrublevsky and Rostislav Karpov. Transthoracic Echocardiography in the Assessment of Coronary Arteries. In: Coronary Angiography – Advances in Noninvasive Imaging Approach for Evaluation of Coronary Artery Disease // Edited by Branislav Baskot. – Rijeka, Croatia: InTech, 2011. – P. 21-60. – ISBN 978-953-307-675-1.3. Бощенко А.А., Врублевский А.В., Карпов Р.С. Трансторакальная доплерографическая оценка относительного коронарного резерва в норме и при диагностике изолированных гемодинамически значимых стенозов передней нисходящей коронарной артерии // Кардиология. – 2012. – № 4. – С. 10-19.
--	---

2. ТРЕБОВАНИЯ К МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ, В КОТОРУЮ БУДЕТ ОСУЩЕСТВЛЯТЬСЯ ВНЕДРЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Наличие лицензии на осуществление медицинской деятельности с указанием перечня работ (услуг), составляющих медицинскую деятельность, для оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи; специализированной медицинской помощи; высокотехнологичной медицинской помощи в стационарных условиях и в условиях дневного стационара. Должна включать в себя профилактику, диагностику и лечение заболеваний и состояний, требующих использования функциональных методов исследования, а также медицинскую реабилитацию по профилю «кардиология» и «терапия».

3. ТРЕБОВАНИЕ К КАДРОВОМУ СОСТАВУ

Медицинская технология предназначена для врачей ультразвуковой диагностики, врачей функциональной диагностики, кардиологов и эндоваскулярных хирургов медицинских учреждений кардиологического, кардиохирургического и терапевтического профиля.

4. ТРЕБОВАНИЯ К ОСНАЩЕНИЮ И ИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ УСПЕШНОГО ВНЕДРЕНИЯ ТЕХНОЛОГИИ ЗА ПРЕДЕЛАМИ ОРГАНИЗАЦИИ-РАЗРАБОТЧИКА ТЕХНОЛОГИИ

Необходима любая из следующих ультразвуковых диагностических систем экспертного класса, имеющая пресет для исследования коронарных артерий: Vivid 7, Vivid 7 Dimension и Vivid 9 (все - GE Healthcare, США); Acuson Sequoia 512 (Siemens-Acuson, Германия-США); iE 33, iE33 xMatrix (обе – Philips, Нидерланды).