

DOI: 10.15593/RZhBiomech/2021.2.03  
УДК 616.12-089+616-005.5+004.942



**Российский  
Журнал  
Биомеханики**  
www.biomech.ru

## МОЖЕТ ЛИ ИНДЕКС КОЛЛАТЕРАЛЬНОГО ПОТОКА ВЛИЯТЬ НА ДИНАМИКУ РАЗВИТИЯ РЕСТЕНОЗА?

О.А. Шрамко<sup>1</sup>, А.И. Свитенков<sup>1</sup>, П.С. Зун<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Национальный исследовательский университет ИТМО, Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Биржевая линия, 14, e-mail: oashramko@itmo.ru, aisvitenkov@itmo.ru

<sup>2</sup> Амстердамский университет, Нидерланды, 1098 ХН, Амстердам, Научный парк, 904, e-mail: p.zun@uva.nl

**Аннотация.** Коллатеральные кровеносные сосуды по статистике связаны с более высокой вероятностью повторного стеноза, но этот вывод не является окончательным. Поэтому целью данного исследования являлось изучение гидродинамики при стенозах коронарных артерий для двух сценариев: при отсутствии коллатералей и при наличии коллатералей с разными индексами коллатерального потока. Для этого в этом исследовании мы использовали аналитическую модель и численную модель. Сначала мы выполнили аналитический расчет для бифуркации артерии со стенозом и коллатеральным сосудом. Затем провели численный расчет с использованием существующей числовой модели для той же топологии. Таким образом, мы получили данные, характеризующие зависимость сдвигового напряжения от степени стеноза для различных случаев Y-образной топологии (без коллатералей и с разными индексами коллатерального потока). Затем на основе численной модели мы рассчитали зависимость сдвигового напряжения от степени стеноза для реальной топологии левой коронарной артерии (без коллатералей и с разными индексами коллатерального потока). Более того, чтобы выбрать место стеноза в модели для исследования, мы использовали статистику частоты установки стентов, основанную на данных, накопленных в клинической практике. В результате анализ полученных данных показал, что для исследованных в данной работе структур индекс коллатерального потока не влияет на динамику рестеноза. Таким образом, маловероятно, что наличие коллатеральных сосудов влияет на динамику развития рестеноза, а связь этих двух вещей, вероятно, является чисто статистической или имеет другой, не гидродинамический механизм.

**Ключевые слова:** развитие рестеноза, коллатеральное кровообращение, индекс коллатерального потока, модель кровотока, численное моделирование.

### ВВЕДЕНИЕ

Коллатеральные кровеносные сосуды – это мелкие каналы, которые соединяют сосудистые русла, кровоснабжаемые различными крупными сосудами (межсистемные коллатерали) или различными ветвями одноимённого сосуда, например проксимального и дистального сегментов крупной артерии (внутрисистемные коллатерали). Они образуются путём чрезмерного разрастания капилляров и позволяют крови из одной крупной артерии поступать в ткань, обычно снабжаемую кровью из другой крупной артерии. Артериальные коллатерали характеризуются индексом

---

© Шрамко О.А., Свитенков А.И., Зун П.С., 2021

Шрамко Олег Анатольевич, инженер Национального центра когнитивных разработок, Санкт-Петербург  
Свитенков Андрей Игоревич, к.т.н., н.с. Национального центра когнитивных разработок, Санкт-Петербург

Зун Павел Сергеевич, Ph.D., н.с. Национального центра когнитивных разработок, Санкт-Петербург;  
н.с. лаборатории вычислительных наук, Амстердам

коллатерального потока ( $CFI$ ), который высчитывается, исходя из значений, полученных при измерениях местного давления [10]:

$$CFI = \frac{P_{occl} - CVP}{P_{ao} - CVP}, \quad (1)$$

где  $P_{occl}$  – окклюзионное давление;  $P_{ao}$  – аортальное давление;  $CVP$  – центральное венозное давление.

Рестеноз – это клинически значимое уменьшение просвета сосуда вследствие неоптимальной гиперплазии после стентирования или ангиопластики. Рестеноз может привести к ухудшению кровоснабжения и ишемии, а в некоторых случаях к необходимости повторной ангиопластики. Многочисленные исследования показали, что уменьшение просвета, приводящее к рестенозу, обусловлено изменением напряжения сдвига на стенке ( $WSS$ ), и зоны с низким уровнем  $WSS$  являются фактором риска значительного развития рестеноза [4, 5, 9, 15].

В данном исследовании ставится вопрос, может ли наличие коллатерали влиять на динамику кровотока в стентированной области при различных значениях  $CFI$  в мере, достаточной для способствования рестенозу. В исследовании [3] проведен метаанализ коэффициентов риска рестеноза для групп с различными  $CFI$ , который показывает, что наличие развитых коллатералей повышает риск рестеноза. В работе [7] П. Мейер и соавторы приводят метаанализ статистики смертности при различных уровнях коронарного коллатерального кровообращения, показывающий, что развитые коллатерали оказывают защитный эффект и снижают риск смертности, предположительно, действуя в качестве предохранителя при серьезном неблагоприятном случае с сердцем. В исследовании [12] показано, что при наблюдении в среднем через 18 месяцев после стентирования частота рестеноза внутри стента существенно не различалась между пациентами с высокой коллатерализацией (оценка по Рентропу 2 или 3) и пациентами с низкой коллатерализацией (оценка по Рентропу 0 или 1). Таким образом, статистика не позволяет сделать четкий вывод о влиянии коллатералей на динамику развития рестеноза. Также стоит упомянуть, что авторы делают заключения на основе клинических данных. Случаев же использования численного моделирования для оценки влияния коллатералей на рестеноз в литературе не найдено.

Основной идеей данного исследования является использование и аналитического подхода, и численных вычислений с помощью одномерной модели для изучения возможного гидродинамического механизма влияния  $CFI$  на рестеноз. Частично это уже было сделано ранее и отражено в статье [14], в которой была представлена аналитическая модель. Гипотезой является то, что с началом рестеноза развитые коллатерали могут служить альтернативным путем для кровотока, снабжая кровью область после стента (по течению крови) из другой крупной артерии. Это может уменьшить  $WSS$  на стентированном участке и ускорить в нём рост ткани, что влечёт за собой более опасный рестеноз. Однако в работе [14] рассматривается упрощённая геометрия, и попыток применить модель к подробной системе коронарных артерий не предпринимается.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Материалы

Коронарные артерии в совокупности образуют две разветвленные сосудистые сети, которые берут начало от правой коронарной артерии (ПКА) и левой коронарной

артерии (ЛКА). На рис. 1 представлен пример ЛКА с её ветвями. Ветвление коронарных артерий может различаться от пациента к пациенту.

Практика показывает, что стеноз в одних участках ЛКА встречается чаще, чем в других. Соответственно, и стенты устанавливаются в одних местах чаще, чем в других. На рис. 2 представлено распределение частоты установки стентов в ЛКА на основе данных, накопленных в Национальном медицинском исследовательском центре имени В.А. Алмазова (Санкт-Петербург). Можно увидеть, что стенты чаще устанавливаются в переднюю межжелудочковую артерию (ПМЖА), чем в огибающую артерию (ОА).

Во время тока крови по сосуду из-за вязкости жидкости и силы трения между пристеночным слоем и стенкой сосуда появляется сдвиговое напряжение ( $WSS$ ). Динамика развития рестеноза зависит от  $WSS$  на стентированном участке. Поэтому задача данного исследования может быть сформулирована как поиск влияния наличия коллатерального кровообращения и  $CFI$  на  $WSS$ .

В рамках данной работы рассматривается пуазейлевское течение жидкости. В этом случае зависимость потока жидкости от падения давления описывается формулой

$$Q = \frac{\pi \Delta p}{8 \mu l} r^4, \quad (2)$$

где  $Q$  – поток;  $\Delta p$  – падение давления;  $\mu$  – вязкость жидкости;  $l$  – длина трубы;  $r$  – радиус трубы.

В строгой форме для вычисления  $WSS$  необходимо знать скорость пристеночного слоя жидкости. В отсутствие данных о скорости близ стенки среднее  $WSS$  за сердечный цикл часто вычисляется по формуле [3]

$$\langle WSS \rangle = \frac{32 \mu \langle q \rangle}{\pi d^3}, \quad (3)$$

где  $\mu$  – вязкость жидкости;  $\langle q \rangle$  – средняя скорость потока за сердечный цикл;  $d$  – диаметр сосуда.

Практика показывает, что малое  $WSS$  ( $< 1$  Па) связано с рестенозом [6], и некоторые модели предполагают, что существует пороговое значение  $WSS_{thr} \approx 0,3$  Па, ниже которого рост тканей в сосуде не подавляется [13], в отличие от случаев высоких значений  $WSS$ .

В данном исследовании представлены аналитические и численные расчёты

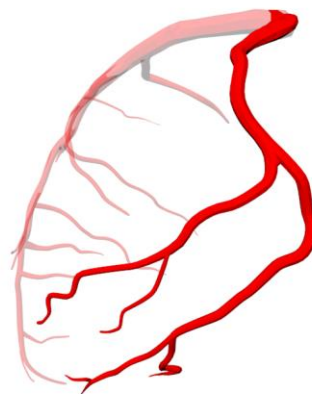


Рис. 1. Дерево левой коронарной артерии

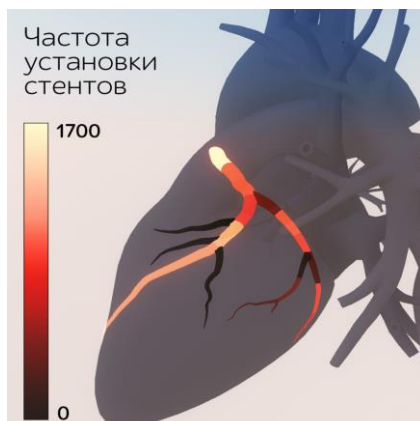


Рис. 2. Распределение частоты установки стентов в ЛКА

для случая Y-образной развилки и только численные расчёты для случая реальной топологии ЛКА со стенозом в проксимальной части ПМЖА. Аналитическая модель была построена для постоянного кровотока, а вычисления с помощью численной модели были проведены для переменного потока. Также следует отметить, что в представленном исследовании рассматривается только случай стационарных условий.

### Эксперимент

Мы представляем аналитическое решение для случая развилки артерий со стенозом и внутрисистемной коллатералью (рис. 3).

Параметры Y-образной топологии следующие: радиус родительской артерии составляет 2 мм, её длина – 10 см; радиусы дочерних артерий составляют 1 мм, а длина каждой – 10 см.

Для проведения оценки была применена широко используемая схематическая аналогия. В рамках неё электрический ток соответствует потоку крови  $Q$ , а электрический потенциал соответствует давлению  $P$ . Также вводится понятие артериального сопротивления  $Z$  по аналогии с сопротивлением участка электрической цепи. В таком случае развилка артерий со стенозом и внутрисистемной коллатералью может быть представлена, как показано на рис. 4, где  $P_{in}$  – давление на входе в основную артерию (нулевая артерия);  $P_0$  – давление в точке бифуркации;  $P_1$  – давление в точке соединения коллатерали и терминальной артерии без стеноза (первая артерия);  $P_2$  – давление в точке соединения коллатерали и терминальной артерии со стенозом (вторая артерия);  $Z_0$  – артериальное сопротивление основной артерии;  $Z_1$  – артериальное сопротивление терминальной артерии без стеноза;

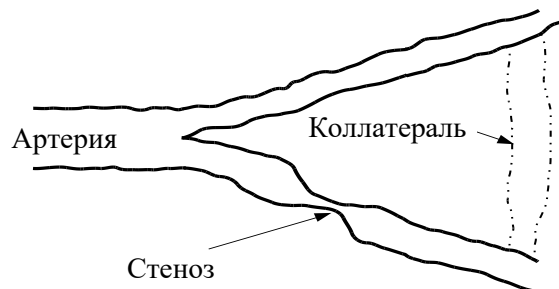


Рис. 3. Схематическое изображение артериальной бифуркации со стенозом и внутрисистемной коллатералью

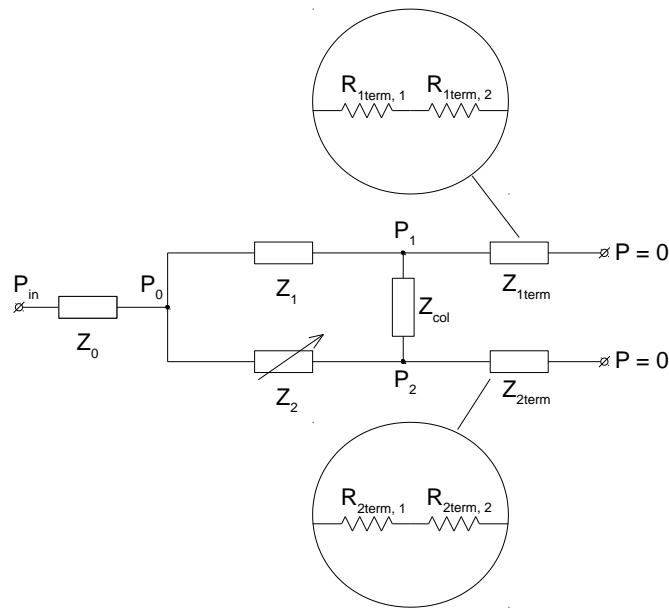


Рис. 4. Схемотехническая аналогия для аналитического решения

$Z_2$  – артериальное сопротивление терминальной артерии со стенозом;  $Z_{col}$  – артериальное сопротивление коллатерали;  $Z_{1term}$  – терминальное сопротивление терминальной артерии без стеноза;  $Z_{2term}$  – терминальное сопротивление терминальной артерии со стенозом. В данном исследовании терминальными артериями мы называем артерии, которые являются дочерними и сами не имеют дочерних артерий. Другими словами, это последние артерии в дереве артерий (по направлению тока крови).

Забегая вперед, стоит сказать, что терминальные граничные условия (ГУ), используемые в представленной модели, не совпадают с граничными условиями численной модели, которые будут обсуждаться позже.  $Z_{1term}$ ,  $Z_{2term}$  включают в себя только резистивные компоненты, в отличие от случая численной модели.

Таким образом, можно построить следующую систему уравнений:

$$\begin{cases} \frac{P_{in} - P_0}{Z_0} - \frac{P_0 - P_1}{Z_1} - \frac{P_0 - P_2}{Z_2} = 0, \\ \frac{P_0 - P_1}{Z_1} - \frac{P_1 - P_2}{Z_{col}} - \frac{P_1}{Z_{1term}} = 0, \\ \frac{P_0 - P_2}{Z_2} + \frac{P_1 - P_2}{Z_{col}} - \frac{P_2}{Z_{2term}} = 0. \end{cases} \quad (4)$$

Неизвестными являются  $P_0$ ,  $P_1$ ,  $P_2$  и  $Z_2$ , остальные величины известны.

Поток  $Q_2$  во второй ветке находится по формуле

$$Q_2 = \frac{P_0 - P_2}{Z_2}. \quad (5)$$

Если решить систему уравнений (4) относительно переменных  $P_0$ ,  $P_1$ ,  $P_2$  и подставить полученные выражения в формулу (5), мы найдём, что

$$Q_2 = P_{in} (Z_1 Z_{1term} + Z_1 Z_{2term} + Z_1 Z_{col} + Z_{1term} Z_{col}) (Z_0 Z_1 Z_{1term} + Z_0 Z_1 Z_{2term} + Z_0 Z_2 Z_{1term} + Z_0 Z_2 Z_{2term} + Z_1 Z_2 Z_{1term} + Z_1 Z_2 Z_{2term} + Z_1 Z_{1term} Z_{2term} + Z_2 Z_{1term} Z_{2term} + Z_0 Z_1 Z_{col} + Z_0 Z_2 Z_{col} + Z_1 Z_2 Z_{col} + Z_0 Z_{1term} Z_{col} + Z_0 Z_{2term} Z_{col} + Z_1 Z_{2term} Z_{col} + Z_2 Z_{1term} Z_{col} + Z_{1term} Z_{2term} Z_{col})^{-1}. \quad (6)$$

Чтобы вычислить  $WSS$  на стенозе, применим формулу Пуазейля (2) непосредственно ко всему участку стеноза:

$$Q_{st} = \frac{\pi \Delta P_{st}}{8 \mu l_{st}} r_{st}^4, \quad (7)$$

где  $Q_{st}$  – поток через стеноз;  $\Delta P_{st}$  – падение давления на стенозе;  $l_{st}$  – длина стеноза;  $r_{st}$  – радиус стеноза.

Также, исходя из приближения схмотехнической аналогии, зависимость  $Q_{st}$  от  $\Delta P_{st}$  может быть представлена следующим образом:

$$Q_{st} = \frac{\Delta P_{st}}{Z_{st}}, \quad (8)$$

где  $Z_{st}$  – артериальное сопротивление стеноза.

Сравнив формулы (7) и (8), легко увидеть, что

$$r_{st} = \sqrt[4]{\frac{8 \mu l_{st}}{Z_{st} \pi}}. \quad (9)$$

Тогда, исходя из формулы (9) и ранее упомянутой формулы (3) и зная, что  $Q_{st} = Q_2$  и  $d = 2r$ , получаем окончательное выражение для  $WSS$  на стенозном участке:

$$WSS = \sqrt[4]{\frac{\mu}{2\pi} \left( \frac{Z_{st}}{l_{st}} \right)^3} Q_2, \quad (10)$$

где  $Q_2$  вычисляется по формуле (6).

Таким образом, получено выражение для зависимости  $WSS$  от  $Z_{st}$  и  $Q_2$ . Оно является полезным для проведения математического анализа.

В данном исследовании мы рассматриваем следующую модель: радиус сосуда постоянен на стенозном участке и изменяется линейно при переходе к нормальной части сосуда. Тогда  $Z_{st}$  может быть представлено следующим образом:

$$Z_{st} = Z_{st0} + Z_{tap1} + Z_{tap2}, \quad (11)$$

где  $Z_{st0}$  – артериальное сопротивление участка стеноза с постоянным радиусом;  $Z_{tap1}$  – артериальное сопротивление половины первого конусного участка;  $Z_{tap2}$  – артериальное сопротивление половины второго конусного участка. Артериальное сопротивление участка с постоянным радиусом вычисляется по формуле

$$Z_{st0} = \frac{8 \mu l_{st}}{\pi r_{st}^4}. \quad (12)$$

Артериальное сопротивление половины первого конусного участка может быть вычислено по следующей формуле:

$$Z_{st1} = \frac{8\mu l_{tap1}}{3\pi(r_{n1} - r_{st}) \left( \frac{1}{r_{st}^3} - \frac{1}{\left(\frac{r_{n1} + r_{st}}{2}\right)^3} \right)}, \quad (13)$$

где  $l_{tap1}$  – длина первого конусного участка, а  $r_{n1}$  – радиус первой нормальной части артерии.

Аналогично, артериальное сопротивление половины второго конусного участка вычисляется по формуле

$$Z_{st2} = \frac{8\mu l_{tap2}}{3\pi(r_{n2} - r_{st}) \left( \frac{1}{r_{st}^3} - \frac{1}{\left(\frac{r_{n2} + r_{st}}{2}\right)^3} \right)}, \quad (14)$$

где  $l_{tap2}$  – длина второго конусного участка, а  $r_{n2}$  – радиус второй нормальной части артерии.

Для симуляции случая с нестационарным входным потоком была использована одномерная модель кровотока. Подробное описание этого же подхода с использованием одномерной модели представлено в публикации [1]. При построении модели мы выбрали определяющими уравнениями уравнения, связывающие среднюю скорость  $U$  и площадь просвета сосуда  $A$ :

$$\begin{cases} \frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial AU}{\partial x} = 0, \\ \frac{\partial U}{\partial t} + U \frac{\partial U}{\partial x} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} = -\frac{8\mu U}{\rho A}. \end{cases} \quad (15)$$

Была использована модель упругости артерий с модулем Юнга  $E = 225$  кПа. Толщина стенок артерий  $h$  зависит от базового радиуса сосуда как [1]

$$h = r_0 (a \cdot \exp(br_0) + c \cdot \exp(dr_0)) \quad (16)$$

с параметрами:  $a = 0,2802$ ,  $b = -5,053 \text{ см}^{-1}$ ,  $c = 0,1324$ ,  $d = -0,1114 \text{ см}^{-1}$ ;  $r_0$  – артериальный радиус при диастолическом давлении. Остальные параметры модели кровотока сведены в табл. 1.

Выходные ГУ, заменяющие сосуды вниз по течению крови, представлены в виде виндкесселевских RCR-элементов [2]. Сопротивление  $R_1$  соединено последовательно с параллельным соединением сопротивления  $R_2$  и ёмкости  $C$ .

Входные ГУ определяет заданная скорость потока параболического профиля. Динамика скорости входного потока, использованная в численной модели, представлена на рис. 5.

Определяющие уравнения (15) решаются численно с помощью схемы дискретизации МакКормака на одномерной сетке с шагом 2,5 мм. Стеноз был представлен как локальное сужение артерии, показанное на рис. 6. Артериальный радиус был уменьшен на 5 точках дискретизации, причём ни одна из этих точек не являлась точкой бифуркации или терминальной точкой. Это означает, что минимальная длина артерии, в которой мог быть размещён стеноз, составляла 15 мм.

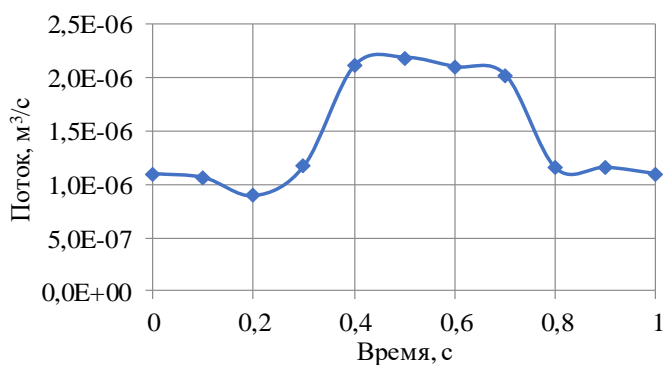


Рис. 5. Входной переменный поток для Y-образной топологии

Таблица 1

**Основные параметры модели кровотока для всех симуляций**

Параметр	Значение
Плотность крови $\rho$ , кг·м <sup>-3</sup>	1040
Вязкость крови $\mu$ , мПа·с	3,5
Порядок профиля скорости $\zeta$	2
Модуль Юнга $E$ , кПа	225,0
Диастолическое давление $P_d$ , кПа	10,0
Шаг пространственной дискретизации, мм	2,5
Шаг временной дискретизации, мс	0,05
Длина стеноза, мм	10

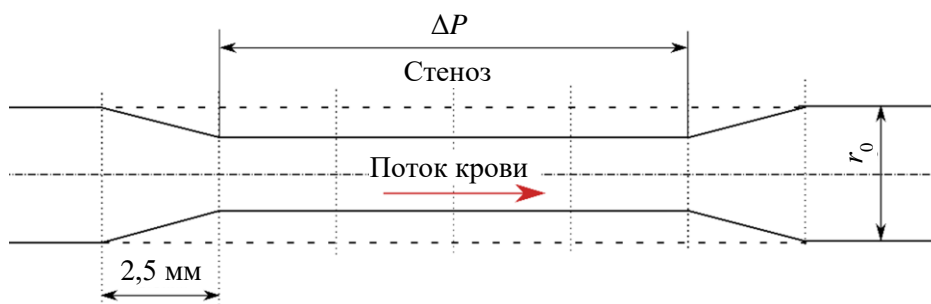


Рис. 6. Представление стеноза на используемой одномерной сетке дискретизации

WSS рассчитывалось по формуле

$$WSS = \frac{8\mu}{2\pi r_{st}^3} Q. \tag{17}$$

В данном исследовании были проведены вычисления с помощью численной модели для той же Y-образной топологии, параметры которой были представлены выше. В дополнение к самой структуре также были указаны терминальные граничные условия. Для численной модели это нульмерные электрические аналоги – RCR-схемы представленные на рис. 7.



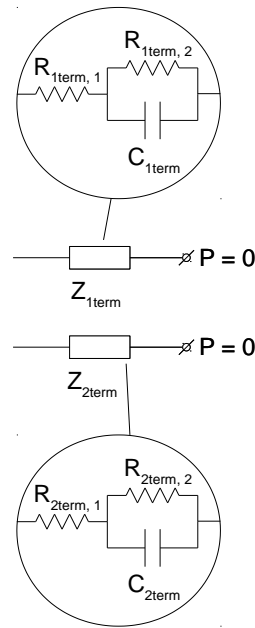


Рис. 7. Терминальные граничные условия для численной модели

Проводится расчёт переменного потока, поэтому учитывается влияние реактивных составляющих сопротивлений.

Коллатеральный сосуд был введён в систему непосредственным изменением топологии: две точки терминальных артерий соединялись в областях ближе к концу артерий, но в то же время не в конечных точках артерий. Таким образом, в расчётах коллатераль была представлена одним сосудом с заданными параметрами. В реальности же коллатерали представляют собой разветвлённую структуру. Такая замена не влияет на результат исследования, так как значение имеет  $CFI$  коллатерали.

На рис. 8 представлено сравнение графиков зависимости  $WSS$  от степени стеноза (аналитическая модель и численная модель). Сравнение было проведено для случая тестовой  $Y$ -образной топологии с коллатералью ( $CFI = 0,52$ ). Здесь и далее представлены графики зависимости  $WSS$  от степени стеноза, а не от радиуса на участке стеноза, так как это яснее отображает полученную картину. Степень стеноза ( $SD$ ) вычисляется по формуле:

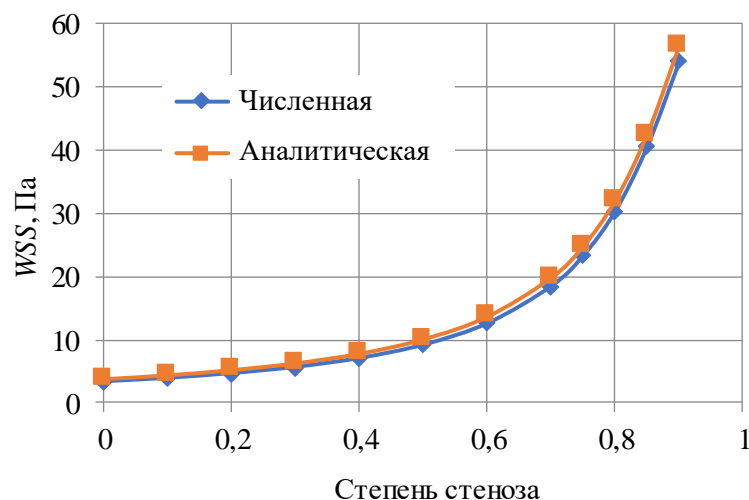


Рис. 8. Сравнение аналитической модели и численной модели

$$SD = 1 - \frac{r_{st}^2}{r_0^2}. \quad (18)$$

Результаты аналитических расчётов и вычислений с помощью численной модели совпадают в мере, достаточной для решения поставленной задачи.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Результаты для тестовой Y-образной топологии

Результаты для случая тестовой Y-образной топологии представлены на рис. 9.

Как показано на рис. 9, влияние коллатералей оказывается значимым только при степени стеноза больше 0,8. Однако в этой области  $WSS$  на порядок больше  $WSS_{thr}$ , так что влияние коллатералей оказывается слишком мало, чтобы уменьшить  $WSS$  настолько, чтобы изменить динамику рестеноза даже при значениях  $CFI$  больше 0,5, а такие значения в клинической практике встречаются чрезвычайно редко [8]. Также на рис. 9 можно заметить, что в области низкой степени стеноза  $WSS$  может становиться немного меньше при «появлении» коллатерали, но при этом  $WSS$  меняется не более чем на 16%.

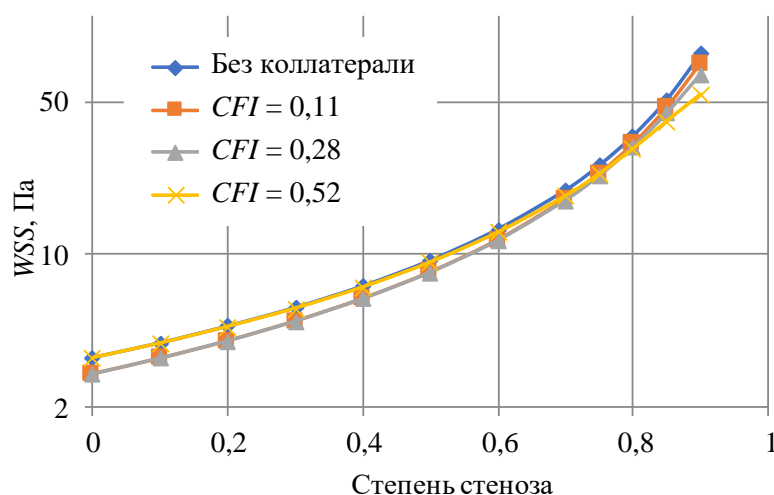


Рис. 9. Зависимость  $WSS$  от степени стеноза для тестовой Y-образной топологии

### Результаты для ЛКА

Были проведены вычисления для ЛКА со стенозом в средней части передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) (между первой септальной артерией и второй септальной артерией) и коллатералью, соединяющей третью диагональную артерию и дистальную часть артерии тупого края. Описанная структура представлена на рис. 10. Место расположения стеноза было выбрано на основании представленной выше статистики частоты установки стентов в ЛКА (см. рис. 2). Результаты для случая ЛКА представлены на рис. 11.

Можно увидеть, что графики почти полностью совпадают. Даже в случае коллатерали с большим  $CFI$  (0,51) и высокой степенью стеноза (0,9)  $WSS$  пренебрежимо мало. Таким образом, можно сказать, что для рассматриваемых структур наличие коллатерали совершенно не влияет на динамику рестеноза (по крайней мере при степенях стеноза, не превосходящих 0,9).

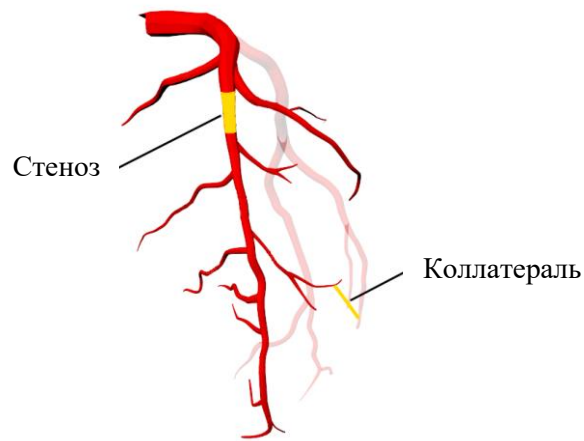


Рис. 10. Топология ЛКА с коллатералью и стенозом

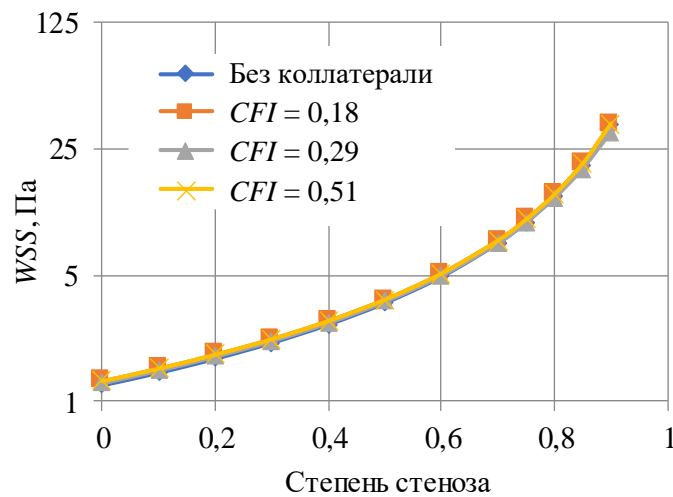


Рис. 11 Зависимость WSS от степени стеноза для ЛКА

## ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе работы был проведён литературный обзор с целью определения порогового значения  $WSS$ . В работе [8] показано, что остановка роста происходит в модели при наличии функционального эндотелия и  $WSS > 0,27$  Па. В работе [5] сообщается, что области начала и прогрессирования сосудистых заболеваний с сопутствующими биологическими механизмами, включающими стимулировать индуцированных сдвигом агрегаций воспалительных клеток и медленный рост эндотелия после травмы, коррелируют с областями сосудов с  $WSS < 0,4$ . Также указано, что симуляции говорят о корреляциях между малыми значениями  $WSS$  ( $< 0,4$  Па), высоким колебательным индексом сдвига ( $> 0,2$ ) и бóльшим ростом неоинтимы. Как было замечено выше, в работе [13] сообщается, что существует пороговое значение  $WSS_{thr}$ , ниже которого рост ткани в сосуде не подавляется. Приведённый литературный обзор позволяет нам в нашем исследовании полагать, что при  $WSS < 0,3$  Па в сосуде наблюдается процесс рестеноза, а при остальных значениях рестеноз почти отсутствует. Другими словами, мы полагаем  $WSS_{thr} = 0,3$  Па.

В нашем исследовании рассмотрены случаи, при которых степень стеноза не превышает 0,9. Результаты, полученные для Y-образной артериальной развилки говорят о том, что влияние коллатерали на  $WSS$  заметно только при степенях стеноза больших 0,8. Однако сами по себе значения  $WSS$  слишком велики, чтобы было влияние на динамику рестеноза. Так, при степени стеноза 0,9 и без коллатерали  $WSS \approx 82$  Па, а при той же степени стеноза, но с коллатералью ( $CFI = 0,52$ )  $WSS \approx 54$ , что намного превосходит  $WSS_{thr}$ . При меньших степенях стеноза, так же как и при меньших  $CFI$ , при появлении коллатерали в структуре  $WSS$  меняется ещё меньше.

Результаты для топологии ЛКА позволяют нам сказать, что для случаев стеноза крупных коронарных артерий наличие коллатерали не приводит к какому-либо значительному изменению  $WSS$ . Так, при стенозе 0,9 в отсутствие коллатерали  $WSS \approx 12,5$  Па, а с коллатералью ( $CFI = 0,51$ )  $WSS = 11,5$  Па. Разница в 1 Па не существенна для столь большого  $WSS$ . Так же как и в случае Y-образной топологии, при меньшей степени стеноза и меньшем  $CFI$   $WSS$  меняется слабее при появлении коллатерали в структуре. Таким образом, в случае ЛКА не было выявлено влияния  $CFI$  на динамику рестеноза.

В результате проведенного исследования значимого влияния индекса коллатерального кровотока на динамику роста рестеноза не выявлено. Это позволяет нам сделать вывод, что наличие коллатерали не может в какой-либо заметной степени повлиять на гидродинамические условия в потенциальном месте рестеноза.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной целью исследования было изучение возможного гидродинамического механизма в случаях стеноза коронарных артерий при отсутствии коллатералей и при наличии коллатералей с различными  $CFI$ . Для этого сначала был проведен аналитический расчет для артериальной развилки со стенозом и коллатеральным сосудом. Для той же топологии был проведен численный расчёт с помощью существующей численной модели. Так, мы получили данные, характеризующие зависимость  $WSS$  от степени стеноза для разных случаев Y-образной топологии (без коллатерали и при различных  $CFI$ ). Сравнение результатов, полученных двумя методами, позволило нам удостовериться в том, что численная модель пригодна для дальнейшего исследования процессов в структурах с реальными топологиями. Затем были проведены вычисления на основе численной модели и получены данные о зависимости  $WSS$  от степени стеноза для реальной топологии ЛКА (без коллатерали и при различных  $CFI$ ). Анализ данных показал, что для случаев, рассмотренных в представленном исследовании,  $CFI$  не влияет на динамику рестеноза. Таким образом, маловероятно, что наличие коллатеральных сосудов имеет гидродинамическую причинно-следственную связь с динамикой развития рестеноза, а связь, о которой сообщалось в некоторых клинических исследованиях, скорее всего, является чисто статистической или включает в себя не гидродинамический механизм.

### БЛАГОДАРНОСТЬ

Благодарим за финансовую поддержку Российский фонд фундаментальных исследований, проект ID #18-015-00504: Методы персонализации модели коронарного кровообращения на основе данных базовых клинических исследований.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alastruey J., Khir A.W., Matthys K.S., Segers P., Sherwin S.J., Verdonck P.R., Parker K.H., Peiró J. Pulse wave propagation in a model human arterial network: assessment of 1-D visco-elastic simulations against in vitro measurements // *J. Biomech.* – 2011. – Vol. 44, no. 12. – P. 2250–2258.
2. Boileau E., Nithiarasu P., Blanco P.J., Müller L.O., Fossan F.E., Hellevik L.R., Donders W.P., Huberts W., Willemet M., Alastruey J. A benchmark study of numerical schemes for one-dimensional arterial blood flow modelling // *Int. J. Numer. Method. Biomed. Eng.* – 2015. – Vol. 31, no. 10. – Article No. e02732.
3. Friedman M.H. Variability of arterial wall shear stress, its dependence on vessel diameter and implications for Murray's law // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 203, no. 1. – P. 47–48.
4. Jukema J.W., Verschuren J.J.W., Ahmed T.A.N., Quax P.H.A. Restenosis after PCI. Part 1: pathophysiology and risk factors // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2012. – Vol. 9. – P. 53–62.
5. Keller B.K., Amatruda C.M., Hose D.R., Gunn J., Lawford P.V., Dubini G., Migliavacca F., Narracott A.J. Contribution of mechanical and fluid stresses to the magnitude of in-stent restenosis at the level of individual stent struts // *Cardiovasc. Eng. Tech.* – 2014. – Vol. 5, no. 2. – P. 164–175.
6. Koskinas K.C., Chatzizisis Y.S., Antoniadis A.P., Giannoglou G.D. Role of endothelial shear stress in stent restenosis and thrombosis: pathophysiologic mechanisms and implications for clinical translation // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2012. – Vol. 59, no 15. – P. 1337–1349.
7. Meier P., Hemingway H., Lansky A.J., Knapp G., Pitt B., Seiler C. The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis // *European Heart Journal.* – 2012. – Vol. 33. – P. 614–621.
8. Seiler C. The human coronary collateral circulation // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2010. – Vol. 40, no. 5. – P. 465–476.
9. Shishido K., Antoniadis A.P., Takahashi S., Tsuda M., Mizuno S., Andreou I., Papafaklis M.I., Coskun A.U., O'Brien C., Feldman C.L., Saito S., Edelman E.R., Stone P.H. Effects of low endothelial shear stress after stent implantation on subsequent neointimal hyperplasia and clinical outcomes in humans // *Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5. – Article No. e002949.
10. Stoller M., Seiler C. Salient features of the coronary collateral circulation and its clinical relevance // *Swiss. Med. Wkly.* – 2015. – Vol. 145. – Article No. w14154.
11. Van den Wijngaard J.P.H.M., Schulten H., Van Horsen P., Ter Wee R.D., Siebes M., Post M.J., Spaan J.A.E. Porcine coronary collateral formation in the absence of a pressure gradient remote of the ischemic border // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2011. – Vol. 300. – P. H1930–H1937.
12. Yang Z.K., Shen Y., Hu J., Zhang Q., Ding F.H., Zhang R.Y., Lu L., Shen W.F. Impact of coronary collateral circulation on angiographic in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease and chronic total occlusion // *International Journal of Cardiology.* – 2017. – Vol. 227. – P. 485–489.
13. Zun P.S., Anikina T., Svitenkov A., Hoekstra A.G. A comparison of fully-coupled 3D in-stent restenosis simulations to in-vivo data // *Front. Physiol.* – 2017. – Vol. 8. – Article No. 284.
14. Zun P.S., Hoekstra A.G. On the possible interaction mechanism between collateral vessels and restenosis // *Procedia Computer Science.* – 2015. – Vol. 66. – P. 412–418.
15. Zun P.S., Narracott A.J., Chiastra C., Gunn J., Hoekstra A.G. Location-specific comparison between a 3D in-stent restenosis model and micro-CT and histology data from porcine in vivo experiments // *Cardiovascular Engineering and Technology.* – 2019. – Vol. 10. – P. 568–582.

## CAN COLLATERAL FLOW INDEX HAVE AN INFLUENCE ON RESTENOSIS GROWTH DYNAMICS?

**O.A. Shramko, A.I. Svitenkov (St. Petersburg, Russian Federation), P.S. Zun (St. Petersburg, Russian Federation; Amsterdam, The Netherlands)**

Collateral blood vessels have been statistically linked to a higher probability of repeat stenosis, but these data are not conclusive. Therefore, the aim of this research is to study a possible hydrodynamic pathway for stenosed coronary arteries for two scenarios: in absence of collaterals and in presence of collaterals with different collateral flow indices. For this in this study, we utilised an analytical model and a numerical model for studying this pathway. First, we performed an analytical calculation for the arterial bifurcation with a stenosis and a collateral vessel. Then, we carried out a numerical calculation using an existing numerical model for the same topology. Thus, we obtained the data characterizing the dependence

of the wall shear stress on the stenosis degree for various Y-topology cases (without collaterals, and with different collateral flow indices). Then, based on the numerical model, we calculated the dependence of the wall shear stress on the stenosis degree for the physiology-based left coronary artery topology (without collaterals, and with different collateral flow indices). Moreover, to choose the stenosis location to study in the model, we used stent placement frequency statistics, based on data accumulated in clinical practice. As a result, analysis of the obtained data showed that for the structures studied in this work, collateral flow index does not affect the dynamics of restenosis. Thereby, the presence of collateral vessels is unlikely to have an influence on restenosis growth dynamics, and the link is likely purely statistical or follows a different pathway.

**Key words:** restenosis growth, collateral circulation, collateral flow index, blood flow model, numerical simulation.

*Получено 25 мая 2021*