

Особенности локальной гемодинамики и формирования атеросклеротического поражения в бифуркациях коронарных артерийХелимский Д. А.¹, Бадоян А. Г.¹, Эралиев Т. К.², Крестьянинов О. В.¹

Процесс формирования атеросклеротической бляшки в коронарных артериях носит сложный, многофакторный характер, зависящий не только от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, но и от особенностей локальной гемодинамики. Атеросклеротические бляшки часто возникают в области бифуркации артерий — там, где кровоток неравномерен. В таких условиях пристеночное напряжение сдвига становится ключевым фактором развития, распространения и прогрессирования атеросклеротической бляшки. Кроме того, ряд факторов, как индивидуальная геометрия бифуркации, имплантация коронарного стента, техника имплантации могут существенно влиять на показатели напряжения сдвига и тем самым влиять на патофизиологию коронарного атеросклероза.

Ключевые слова: бифуркационные поражения коронарных артерий, физиология, анатомия, атеросклеротическая бляшка.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина, Новосибирск, Россия; ²Медицинский центр Кардио Азия Плюс, Ош, Киргизия.

Хелимский Д. А. — к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0001-5419-913X, Бадоян А. Г.* — аспирант центра интервенционной кардиологии, ORCID: 0000-0003-4480-2585, Эралиев Т. К. — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0003-4882-1791, Крестьянинов О. В. — к.м.н., в.н.с. центра интервенционной кардиологии, зав. кардиохирургическим отделением интервенционной кардиологии, ORCID: 0000-0001-5214-8996.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Soir007@yandex.ru

АСБ — атеросклеротическая бляшка, БВ — боковая ветвь, ГВ — главная ветвь, ПНС — пристеночное напряжение сдвига, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 12.05.2020

Рецензия получена 17.05.2020

Принята к публикации 18.05.2020



Для цитирования: Хелимский Д. А., Бадоян А. Г., Эралиев Т. К., Крестьянинов О. В. Особенности локальной гемодинамики и формирования атеросклеротического поражения в бифуркациях коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3900. doi:10.15829/1560-4071-2020-3900

Features of local hemodynamics and the formation of atherosclerotic lesions in coronary artery bifurcationKhelimsky D. A.¹, Badoyan A. G.¹, Eraliev T. K.², Krestyaninov O. V.¹

Formation of atherosclerotic plaque in the coronary arteries is complex and multifactorial process, depending not only on conventional risk factors for cardiovascular diseases, but also on the features of local hemodynamics. Atherosclerotic plaques often form in the bifurcation area, where blood flow is uneven. In these settings, parietal shear stress becomes a key factor in the development, spread and progression of atherosclerotic plaque. In addition, a number of factors, such as the individual geometry of bifurcation, coronary stenting, and implantation technique can significantly affect the shear stress values, thus, affect the pathophysiology of coronary atherosclerosis.

Key words: coronary artery bifurcation lesions, physiology, anatomy, atherosclerotic plaque.

Relationships and Activities: not.

¹Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia; ²Cardio Asia Plus Medical Center, Osh, Kyrgyzstan.

Khelimsky D. A. ORCID: 0000-0001-5419-913X, Badoyan A. G.* ORCID: 0000-0003-4480-2585, Eraliev T. K. ORCID: 0000-0003-4882-1791, Krestyaninov O. V. ORCID: 0000-0001-5214-8996.

Received: 12.05.2020 **Revision Received:** 17.05.2020 **Accepted:** 18.05.2020

For citation: Khelimsky D. A., Badoyan A. G., Eraliev T. K., Krestyaninov O. V. Features of local hemodynamics and the formation of atherosclerotic lesions in coronary artery bifurcation. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3900. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3900

Коронарное русло представляет собой сложную сосудистую структуру, характеризующуюся большим количеством точек ветвлений артерий [1]. В этих областях преобладают сложные гемодинамические условия и локальные нарушения кровотока, определяющие локализацию и прогрессирование атеромы [2]. Формирование атеросклеротической бляшки (АСБ) в области бифуркации происходит в результате

влияния ряда факторов: кровяное давление, удар пульсовой волны, турбулентность тока крови и пристеночное напряжение сдвига (ПНС) [3-5]. Несмотря на значительный прогресс в эндоваскулярном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца, результаты стентирования бифуркационных поражений по-прежнему уступают таковым при линейных сужениях коронарного русла [6-7]. Развитие и вне-



Рис. 1. Пристеночное напряжение сдвига.
Примечание: v — скорость кровотока, y — высота от эндотелия.

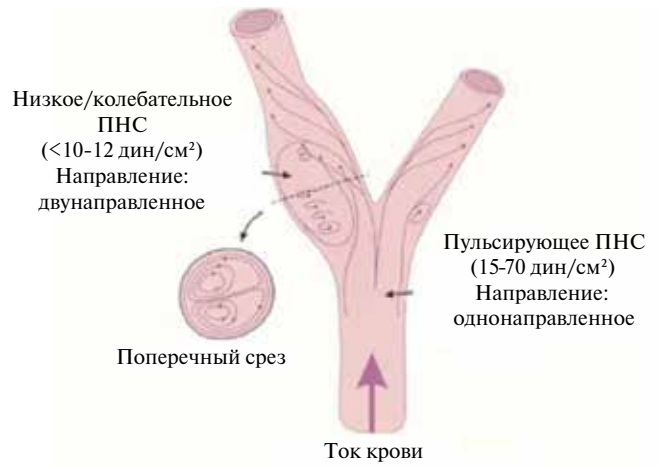


Рис. 2. ПНС в зависимости от характера кровотока.

дрение внутрисосудистых методов визуализации позволило *in vivo* взглянуть на особенности формирования и распространения бляшек, изучить их характеристики и как следствие оптимизировать подходы к их лечению [8-10].

В данной статье рассмотрены основные вопросы, касающиеся особенностей физиологии и гемодинамики бифуркаций коронарных артерий. Рассмотрены основные факторы, оказывающие влияние на формирование АСБ в области бифуркации и проанализировано влияние имплантации стента в данной анатомической области на изменение локальной гемодинамики.

Коронарный кровоток и пристеночное напряжение сдвига

Хотя патофизиология атеросклероза является сложным многофакторным процессом, ПНС, индуцируемое кровотоком, является одним из важнейших факторов в процессе атерогенеза.

При рассмотрении особенностей локальной гемодинамики важно понимать, что скорость кровотока не одинакова во всех точках сосуда [11, 12]. Так, она максимальна в центре сосуда и снижается по мере приближения к стенке сосуда. Соответственно, чем меньше диаметр сосуда, тем ближе центральные слои жидкости к его стенке и тем более они тормозятся в результате взаимодействия с данной стенкой. Вследствие этого в мелких сосудах средняя скорость кровотока ниже [11, 12]. Этот градиент скорости, существующий внутри сосуда, обусловлен силами трения, которые действуют между соседними слоями протекающей крови и между кровью и стенками сосуда [12, 13].

ПНС — это тангенциальная сила, действующая на поверхность эндотелия, которая возникает в результате трения текущей крови [14]. Данная величина пропорциональна градиенту скорости (dv/dy)

около стенки сосуда (эндотелия), т.е. насколько быстро увеличивается скорость кровотока при перемещении из точки на эндотелии в смежную точку в перпендикулярном направлении, от эндотелия к центру сосуда [15, 16]. Отсюда следует, что низкие значения ПНС связаны с низкими локальными скоростями и, следовательно, с большим временем пребывания крови в контакте с эндотелием.

Таким образом ПНС определяется как произведение вязкости крови (μ) и радиального градиента скорости крови (dv/dy) на поверхности эндотелия и выражается в единицах $\text{дин}/\text{см}^2$ (рис. 1).

Важным фактором, определяющим ПНС, является характер тока крови через сосуд, который зависит от скорости кровотока и наличия геометрических неровностей или препятствий [17, 18]. В организме человека выделяют 2 типа кровотока: ламинарный, при котором кровь перемещается слоями без перемешивания и пульсаций (т.е. без беспорядочных быстрых изменений скорости и давления) и турбулентный, для которого характерно наличие областей с завихрением кровотока (т.е. разделение потока, рециркуляцией и повторным присоединением к прямому потоку) [3, 19]. Ламинарный ток крови наблюдается в относительно прямых артериальных сегментах, в то время как турбулентный ток — в артериальных сегментах с геометрическими неровностями, такими как извитости, бифуркации и сужения [19, 20].

Характер тока крови в сочетании со сложной геометрической конфигурацией коронарных артерий определяет направление и величину ПНС. В относительно прямых сегментах сосудистого русла ПНС является пульсирующей (изменяющейся в течение сердечного цикла) и однонаправленной величиной, со средним значением изменяющимся между 15 и 70 $\text{дин}/\text{см}^2$ в течение сердечного цикла (рис. 2) [21, 22]. В геометрически неровных областях возникает нару-



Рис. 3. Влияние ПНС на атерогенез.

шение ламинарного кровотока, в результате чего возникает низкое и/или колебательное ПНС. Низкое ПНС обычно возникает на внутренних областях изгибов и проксимальнее сужений артерий [4, 21, 22]. Низкое ПНС также носит однонаправленный характер, однако среднее значение значительно ниже, чем в областях с ламинарным течением, и составляет 10-12 дин/см². Колебательное ПНС характеризуется значительными изменениями как направления, так и средней величины (~0 дин/см²) в течение сердечного цикла [21, 22]. Колебательное ПНС отмечается, в основном, дистальнее сужений и на латеральных стенках ветвей в бифуркации [21].

Влияние пристеночного напряжения сдвига на атерогенез

ПНС является ключевым фактором формированием АСБ в зоне бифуркации. В ряде исследований было продемонстрировано, что низкое значение ПНС связано с повышенным количеством молекулярных, клеточных и сосудистых факторов, ответственных за атерогенез (рис. 3) [15, 23, 24]. Учитывая, что низкое ПНС отмечается на латеральных стенках ветвей бифуркации, АСБ, как правило, формируется в данной анатомической области (рис. 4) [25, 26]. Напротив, высокий уровень ПНС снижает действие гемодинамических факторов, что может объяснить,

почему в большинстве случаев зона карины свободна от бляшки [25-29]. В ряде аутопсийных и внутрисосудистых исследованиях было показано, что первичного атеросклероза в этой области не бывает, но он может существовать совместно с поражениями в других областях бифуркации [26, 30]. Данный феномен получил название “парадокс карины” [3]. Эти данные были подтверждены в исследовании van der Giessen AG, et al. [31], в котором при помощи мульти-спиральной компьютерной томографии оценивалось распределение атеросклеротической бляшки в области бифуркации. Авторы продемонстрировали, что бляшка в основном локализуется в областях с низким ПНС, тогда как АСБ в областях с высоким ПНС сопровождается АСБ в смежных областях с низким ПНС [31]. Авторы предположили, что АСБ растет от внешней стенки (низкое ПНС) бифуркации в направлении карины (высокое ПНС).

Кроме того, появление АСБ в последующем индуцирует изменения локальной гемодинамики, приводящие к дальнейшему росту бляшки [18, 32, 33]. Так, первичное нарушение ламинарного потока инициирует атерогенез, который, в свою очередь, приводит к изменению напряжения стенки в смежных регионах. Последующий рост бляшки приводит к увеличению скорости кровотока и нормализует напряжение сдвига в проксимальной части бляшки, но создает

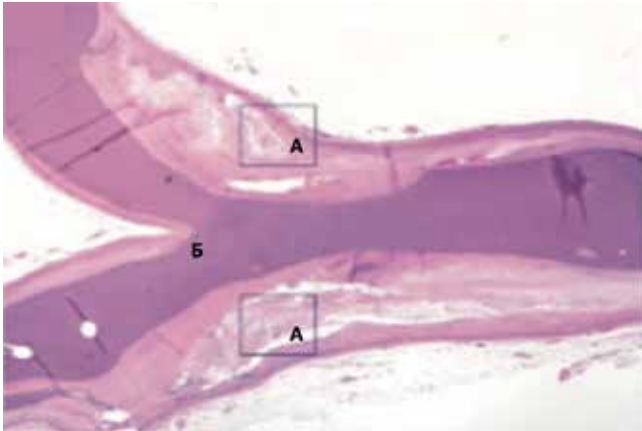


Рис. 4. Распределение атеросклеротической бляшки в области бифуркации. А — атеросклеротическая бляшка на латеральных стенках сосуда; Б — зона карины без поражения.

в нижележащем отделе область низкого ПНС, таким образом, постепенно индуцируя продольный рост АСБ [19].

Помимо влияния на возникновение и рост АСБ, также было установлено влияние ПНС на формирование нестабильной, склонной к разрыву бляшки [34, 35]. Так, Cheng C, et al. показали на модели сонной артерии мыши, что нестабильные АСБ (увеличенный размер бляшки с повышенным содержанием липидов, а также низкое количество клеток гладких мышц и коллагена) развивались в областях с низким ПНС [36]. Эта концепция получила дальнейшее развитие в исследовании, в котором коронарные артерии изучались на экспериментальной модели сердца свиньи [30]. В данной работе было продемонстрировано, что участки с низким ПНС приводили к формированию атером с тонкими покрывками и большим объемом липидного ядра, с зависимостью “доза-ответ” между величиной низкого ПНС и выраженностью характеристик бляшек высокого риска [30]. Дополнительные анализы показали механистическую связь между низким ПНС, повышающим экспрессию и активность эластолитических ферментов, и чрезмерным экспансивным артериальным ремоделирова-

нием, что еще более усиливает неблагоприятное влияние на область низкого ПНС.

Влияние стентирования на локальную гемодинамику в области бифуркации

Изменение локальной гемодинамики, формирующееся в результате имплантации стента в область коронарной бифуркации, также может оказывать существенное влияние на формирование рестеноза, тромбоза стента и как следствие на клинические исходы у данной категории пациентов [37-39]. Так, при бифуркационном стентировании большинство тромбов формируются в области карины, где чаще наблюдаются непокрытые страты стента [38]. В то же время, гистологические исследования показали, что эксцентрическая неоинтимальная гиперплазия встречается преимущественно на латеральной стенке стентированного сегмента коронарной бифуркации, с сопутствующей адгезией и накоплением лейкоцитов, тогда как в области карины лейкоцитов практически нет [40].

Интересные данные были получены в исследовании Yazdani SK, et al., [41], в котором исследовалось изменение гемодинамики в области бифуркации после имплантации стента на *in vitro* модели. В результате было продемонстрировано, что имплантация стента вызывает увеличение области низкого ПНС на латеральных стенках ветвей бифуркации и может вызвать нарушения кровотока в области карины (формирование вихревого потока крови). В то же время дилатация ячейки стента приводит к сокращению зоны низкого ПНС (рис. 5). Зоны низкого ПНС ассоциировались с большим временем пребывания элементов циркулирующей крови в контакте с эндотелием [41]. Кроме того, развитие вихревого потока в области карины может способствовать увеличению и изменению области с низким ПНС, а также может повлиять на заживление артерий после стентирования и местное отложение фибрина и тромбоцитов [41].

Кроме того, у пациентов с бифуркационными поражениями часто можно обнаружить недораскры-

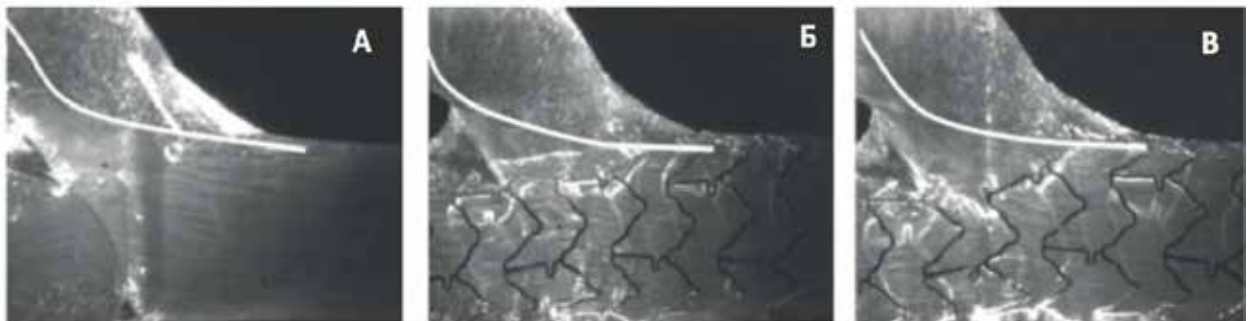


Рис. 5 (А, Б, В). Изменение пристеночного напряжения сдвига (ПНС) после имплантации стента. А — область низкого ПНС в боковой ветви (выделена белой линией); Б — увеличение области низкого ПНС после имплантации стента; В — уменьшение области низкого ПНС после дилатации ячейки стента.

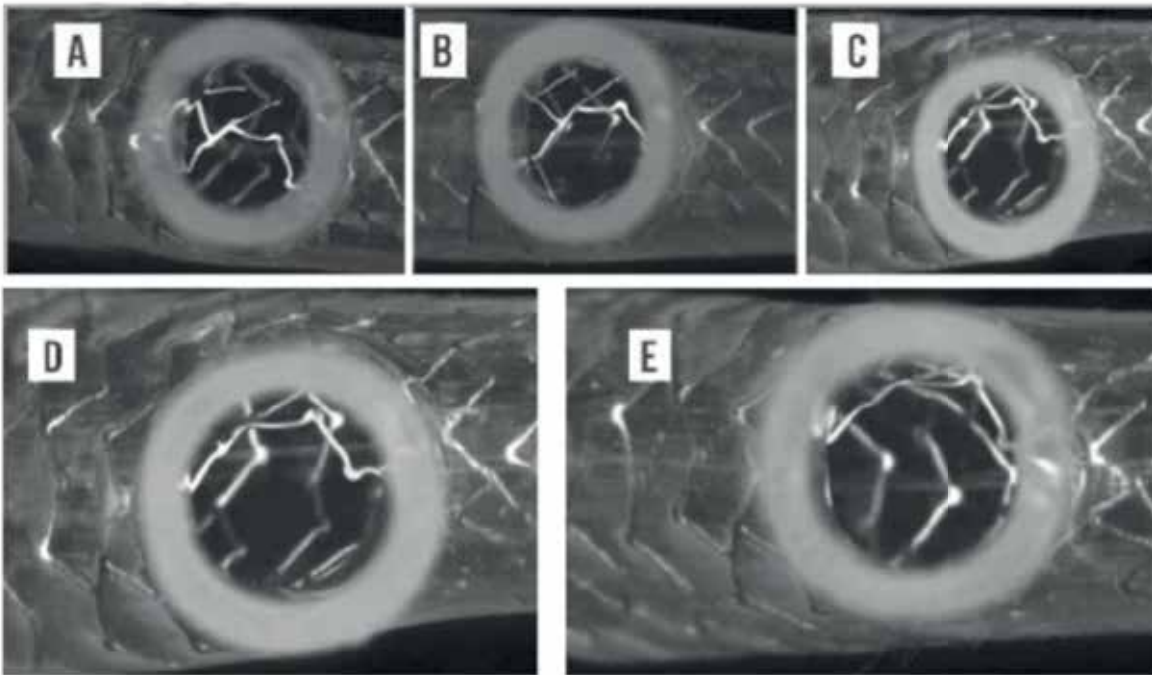


Рис. 6 (A, B, C, D, E). Степень раскрытия страт стента в зависимости от методики kissing-дилатации. **A** — Первым этапом выполнена дилатация главной ветви, затем kissing-дилатация. **B** — Одновременная kissing-дилатация. **C** — Первым этапом выполнена дилатация боковой ветви, затем kissing-дилатация. **D** — Однократное раздувание баллона в боковой ветви, затем kissing-дилатация. **E** — Трехкратное раздувание баллона в боковой ветви, затем kissing-дилатация.

тие стента, мальпозицию, краевую диссекцию и пролапс бляшки внутрь стента, что теоретически может способствовать менее оптимальным результатам при бифуркационных вмешательствах [42]. Например, имплантация двух перекрывающихся стентов существенно снижает ПНС ниже области их наложения по сравнению с одним более длинным стентом, что, вероятно, указывает на область, в которой в будущем может сформироваться рестеноз [43].

Влияние техники стентирования на локальную гемодинамику

Несмотря на многочисленные клинические и экспериментальные исследования, влияние отдельных методик бифуркационного стентирования на локальную гемодинамику недостаточно изучено. При этом основные данные относительно гемодинамики коронарных бифуркаций были получены с помощью стеновых испытаний и компьютерного моделирования [44-45].

Как было рассмотрено выше, provisional-стентирование восстанавливает просвет главной ветви (ГВ), но при этом создает препятствие из страт на уровне устья боковой ветви (БВ), что впоследствии приводит к изменению локальной гемодинамики. При этом дилатация ячейки стента позволяет достичь превосходных результатов с точки зрения локальной гемодинамики [46]. Однако надо отметить, что на сегодняшний день для дилатации страт стента применяют kissing-дилатацию, так как она предотвращает де-

формацию стента в ГВ [47]. При этом известно, что степень раскрытия страт стента и как следствие изменение локальной гемодинамики существенно отличаются в зависимости от ячейки стента, через которую проведен проводник, размера баллона и количества раздуваний (рис. 6) [48, 49].

Методики стентирования с применением двух стентов были разработаны с целью улучшения ангиографического результата как в ГВ, так и в БВ. Однако из-за наличия различных областей с двойным слоем страт каждая двухстентовая техника оказывает определенное влияние на локальную гемодинамику [50, 51].

В исследовании Brindise, et al. [52] сравнивались три методики стентирования в бифуркации с углом 60°: provisional-стентирование, Culotte, Crush. В целом, методика Culotte приводила к минимальным нарушениям локальной гемодинамики, вызванным стентами, по сравнению с методикой Crush. Эти наблюдения, однако не были подтверждены дальнейшими исследованиями. В работе Katriasis DG, et al. [53], методика Crush с использованием стентов с тонкими стратами привела к улучшению гемодинамики по сравнению с Culotte или T-стентированием.

Таким образом, применение двухстентовой методики стентирования вызывает нарушения кровотока, которые, вероятно, зависят от типа и длины выбранных стентов, последовательности их имплантации, достигнутого конечного результата и многих других технических особенностей процедуры. Возможно,

что эти проблемы, которые были продемонстрированы в экспериментальных условиях, будут еще более выраженными в реальной клинической практике. Это связано с тем, что в клинических условиях сложно предсказать взаимодействие стента и сосуда на каждом техническом этапе выполнения двухстентовой методики.

Прочие факторы определяющие кровотоки в области бифуркации

Анатомические особенности

В ряде исследований было продемонстрировано, что угол отхождения БВ влияет на выраженность атеросклеротического поражения в коронарных бифуркациях [54]. И чем больше угол отхождения БВ, тем выше степень поражения в области бифуркации.

Данные, полученные из исследований вычислительной гидродинамики, подтвердили эту гипотезу, продемонстрировав, что даже при отсутствии стенотического поражения в области бифуркации, широкий угол между ветвями усиливает нарушение кровотока, приводит к снижению ПНС на латеральных стенках боковых ветвей, тем самым увеличивая область, подверженную атеросклерозу [55-57]. Кроме угла отхождения боковой ветви в ряде исследований было показано, что диаметр БВ и наличие извитости в области бифуркации способствуют формированию зоны низкого и/или колебательного ПНС в области бифуркации [57, 58].

Влияние частоты сердечных сокращений

Коронарное кровообращение носит пульсирующий характер, в результате прямой кровотоки по сосудам в основном происходит во время диастолы, тогда как замедление или даже реверсирование кровотока отмечается во время систолы [59]. Поскольку ПНС пропорционально градиенту скорости кровотока об эндотелиальную поверхность, возможно, что фазовые изменения кровотока соответствуют изменениям ПНС и способствуют формированию в определенных областях коронарного русла низкого и колебательного ПНС во время систолы.

Патогенетическая роль повышенной частоты сердечных сокращений (ЧСС) в развитии атеросклероза в областях бифуркаций коронарных артерий может быть объяснена эффектами пульсирующего кровотока на гемодинамику этих областей. В пределах нормального сердечного ритма в покое диастолическая фаза составляет около двух третей продолжительности сер-

дечного цикла. Однако в условиях повышенной частоты сердечных сокращений продолжительность диастолической фазы уменьшается и в конечном итоге становится равной длительности систолической фазы. Следовательно, высокая частота сердечных сокращений продлевает воздействие на коронарный эндотелий низкого и/или колебательного ПНС, возникающего в результате замедленного систолического кровотока, способствуя тем самым развитию атеросклероза [60].

Высокая частота сердечных сокращений также способствует развитию атеросклероза, вызывая изменения в динамической геометрической конфигурации коронарных артерий. Постоянное сокращение миокарда оказывает влияние на форму коронарных артерий, что сопровождается соответствующей дисперсией гемодинамических сил, действующих на эндотелий и дополнительно усиливающих региональную атерогенную среду [3]. Так, например, в передней нисходящей артерии максимальная кривизна отмечается в систолу и минимальная в диастолу. При этом в систолу в сильно изогнутых областях определяется низкое ПНС, которое затем увеличивается в диастолу, поскольку кривизна становится менее выраженной. Таким образом, большая кумулятивная продолжительность систолы по мере увеличения частоты сердечных сокращений увеличивает "искривление" коронарных артерий, что, в свою очередь, приводит к снижению ПНС и прогрессированию атеросклероза [3].

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день в патогенезе коронарного атеросклероза всё больше роль отводится особенностям локальной гемодинамики, наиболее явно проявляющимся в области бифуркаций. В экспериментальных работах было продемонстрировано, что в этих областях создаются "благоприятные" условия для формирования и прогрессирования АСБ. Однако большинство данных относительно локальной гемодинамики в области бифуркации было получено в результате *in vitro* исследований, и их практическая значимость остается под вопросом. Возможно, использование современных методик внутрисосудистой визуализации позволит лучше понять механизмы формирования атеросклероза в коронарных артериях.

Отношения и деятельность: нет.

Литература/References

- Feng Y, Wang X, Fan T, et al. Bifurcation Asymmetry of Small Coronary Arteries in Juvenile and Adult Mice. *Front Physiol.* 2018;9. doi:10.3389/fphys.2018.00519.
- Rabbi M, Laboni F, Arafat, M. Computational analysis of the coronary artery hemodynamics with different anatomical variations. *Inform Med Unlocked.* 2020;19:100314. doi:10.1016/j.imu.2020.100314.
- Giannoglou GD, Antoniadis, AP, Koskinas, KC, et al. Flow and atherosclerosis in coronary bifurcations. *EuroIntervention.* 2010;6:J16-J23. doi:10.4244/EIJV6SUPJA4.
- Heo KS, Fujiwara K, Abe J. Shear stress and atherosclerosis. *Mol Cells.* 2014;37(6):435-40. doi:10.14348/molcells.2014.0078.
- García J, Manuel F, Doce Y, et al. Pulsatile flow in coronary bifurcations for different stenting techniques. *Proceedings of 10th World Congress on Computational Mechanics.* 2014. doi:10.5151/meceng-wccm2012-18404.
- Cho S, Kang TS, Kim J-S, et al. Long-Term Clinical Outcomes and Optimal Stent Strategy in Left Main Coronary Bifurcation Stenting. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2018;11(13):1247-58. doi:10.1016/j.jcin.2018.03.009.
- Nairooz R, Saad M, Elgendy IY, et al. Long-term outcomes of provisional stenting compared with a two-stent strategy for bifurcation lesions: a meta-analysis of randomised trials. *Heart.* 2017;103(18):1427-34. doi:10.1136/heartjnl-2016-310929.
- Pu J, Mintz G, Brilakis E, et al. In vivo characterization of coronary plaques: novel findings from comparing greyscale and virtual histology intravascular ultrasound and near-infrared spectroscopy. *Eur Heart J.* 2011;33(3):372-83. doi:10.1093/eurheartj/ehz387.
- Araki M, Yonetsu T, Russo M, et al. Predictors for layered coronary plaques: an optical coherence tomography study. *J Thromb Thrombolysis.* 2020. doi:10.1007/s11239-020-02116-5.
- Migliori S, Chiastra C, Bologna M, et al. Application of an OCT-based 3D reconstruction framework to the hemodynamic assessment of an ulcerated coronary artery plaque. *Med Eng Phys.* 2020;78:74-81. doi:10.1016/j.medengphy.2019.12.006.
- Razavi MS, Shirani E, Kassab GhS. Scaling Laws of Flow Rate, Vessel Blood Volume, Lengths, and Transit Times With Number of Capillaries. *Frontiers in Physiology.* 2018;9:581. doi:10.3389/fphys.2018.00581.
- Lin T. Physiology of the circulation. In: C. Mowatt, T. Lin, T. Smith, C. Pincock ed, *Fundamentals of Anaesthesia.* 2nd ed. Cambridge/Cambridge University Press, 2016:315-43.
- Pappano A, Wier W. *Cardiovascular Physiology.* 10th edition. Elsevier, 2013. 305 p. (Mosby Physiology Monograph Series). ISBN 978-0-323-08697-4.
- Katritsis, D, Kaitktsis L, Chaniotis A, et al. Wall Shear Stress: Theoretical Considerations and Methods of Measurement. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2007;49(5):307-29. doi:10.1016/j.pcad.2006.11.001.
- Dhawan SS, Avati Nanjundappa RP, Branch JR, et al. Shear stress and plaque development. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(4):545-56. doi:10.1586/erc.10.28.
- Lu J, Yu J, Shi H. Feasibility Study of Computational Fluid Dynamics Simulation of Coronary Computed Tomography Angiography Based on Dual-Source Computed Tomography. *J Clin Med Res.* 2017;9(1):40-5. doi:10.14740/jocmr2623w.
- Gijsen F, Katagiri Y, Barlis P, et al. Expert recommendations on the assessment of wall shear stress in human coronary arteries: existing methodologies, technical considerations, and clinical applications. *Eur Heart J.* 2019;40(41):3421-33. doi:10.1093/eurheartj/ehz551.
- Kok AM, Molony DS, Timmins LH, et al. The influence of multidirectional shear stress on plaque progression and composition changes in human coronary arteries. *EuroIntervention.* 2019;15(8):692-9. doi:10.4244/EIJ-D-18-00529.
- Mahalingam A, Gawandalkar UU, Kini G, et al. Numerical analysis of the effect of turbulence transition on the hemodynamic parameters in human coronary arteries. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2016;6(3):208-20. doi:10.21037/cdt.2016.03.08.
- Thomas J, Winther S, Wilson R, Bettcher M. A novel approach to diagnosing coronary artery disease: acoustic detection of coronary turbulence. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016;33(1):129-36. doi:10.1007/s10554-016-0970-5.
- Park J, Choi G, Chun E, et al. Computational fluid dynamic measures of wall shear stress are related to coronary lesion characteristics. *Heart.* 2016;102(20):1655-61. doi:10.1136/heartjnl-2016-309299.
- Starikov A, Xiong G, Min J. Wall shear stress calculated by computational fluid dynamics from coronary ct angiography images for identification and exclusion of lesion-specific ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(10):A1107. doi:10.1016/s0735-1097(15)61107-x.
- Sianos G, Sara J, Zaromytidou M, et al. Local Low Shear Stress and Endothelial Dysfunction in Patients With Nonobstructive Coronary Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):2092-102. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.073.
- Vozzi F, Campolo J, Cozzi L, et al. Computing of Low Shear Stress-Driven Endothelial Gene Network Involved in Early Stages of Atherosclerotic Process. *Biomed Res Int.* 2018;2018:1-12. doi:10.1155/2018/5359830.
- Toggweiler S, Urbaneck N, Schoenenberger AW, et al. Analysis of coronary bifurcations by intravascular ultrasound and virtual histology. *Atherosclerosis.* 2010;212:524-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.06.045.
- Thondapu V, Bourantas C, Foin N, et al. Biomechanical stress in coronary atherosclerosis: emerging insights from computational modelling. *Eur Heart J.* 2016;ehv689. doi:10.1093/eurheartj/ehv689.
- Morbiducci U, Kok A, Kwak B, et al. Atherosclerosis at arterial bifurcations: evidence for the role of haemodynamics and geometry. *Thromb Haemost.* 2016;115(03):484-92. doi:10.1160/th15-07-0597.
- Li L, Dash D, Gai LY, et al. Intravascular Ultrasound Classification of Plaque in Angiographic True Bifurcation Lesions of the Left Main Coronary Artery. *Chin Med J* 2016;129:1538-43. doi:10.4103/0366-6999.184456.
- Gwon HC, Song YB, Pan M. The story of plaque shift and carina shift. *EuroIntervention.* 2015;11 Suppl V:V75-V77. doi:10.4244/EIJV11SVA16.
- Chatzizisis YS, Jonas M, Coskun AU, et al. Prediction of the localization of high-risk coronary atherosclerotic plaques on the basis of low endothelial shear stress: An intravascular ultrasound and histopathology natural history study. *Circulation.* 2008;117:993-1002. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.695254.
- Vander Giessen AG, Wentze JJ, Meijboom WB, et al. Plaque and shear stress distribution in human coronary bifurcations: a multislice computed tomography study. *EuroIntervention.* 2009;4:654-61. doi:10.4244/eijv4i5a109.
- Koskinas KC, Feldman CL, Chatzizisis YS, et al. Natural history of experimental coronary atherosclerosis and vascular remodeling in relation to endothelial shear stress: a serial, in vivo intravascular ultrasound study. *Circulation.* 2010;121:2092-101. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901678.
- Costopoulos Ch, Timmins LH, Huang Y, et al. Impact of combined plaque structural stress and wall shear stress on coronary plaque progression, regression, and changes in composition. *European Heart Journal.* 2019;40(18):1411-22. doi:10.1093/eurheartj/ehz132.
- Bajraktari A, Bytyçi I, Henein MY. The Relationship between Coronary Artery Wall Shear Strain and Plaque Morphology: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(2):91. doi:10.3390/diagnostics10020091.
- Wang Y, Qiu J, Luo S, et al. High shear stress induces atherosclerotic vulnerable plaque formation through angiogenesis. *Regen Biomater.* 2016;3(4):257-67. doi:10.1093/rb/rbw021.
- Cheng C, Tempel D, van Haperen R, et al. Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress. *Circulation.* 2006;113:2744-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.590168.
- Van der Heiden K, Gijzen FJH, Narracott A, et al. The effects of stenting on shear stress: relevance to endothelial injury and repair. *Cardiovasc Res.* 2013;99(2):269-75. doi:10.1093/cvr/cvt090.
- Koppara T, Cheng Q, Yahagi K et al. Thrombogenicity and Early Vascular Healing Response in Metallic Biodegradable Polymer-Based and Fully Bioabsorbable Drug-Eluting Stents. *Circulation: Cardiovascular Interventions.* 2015;8(6). doi:10.1161/circinterventions.115.002427.
- Tenekecioglu E, Sotomi Y, Torii R, et al. Strut protrusion and shape impact on endothelial shear stress: insights from pre-clinical study comparing Mirage and Absorb bioresorbable scaffolds. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33(9):1313-22. doi:10.1007/s10554-017-1124-0.
- Lamberti G, Soroush F, Smith A, et al. Adhesion patterns in the microvasculature are dependent on bifurcation angle. *Microvasc Res.* 2015;99:19-25. doi:10.1016/j.mvr.2015.02.004.
- Yazdani SK, Nakano M, Otsuka F, et al. Atheroma and coronary bifurcations: before and after stenting. *EuroIntervention.* 2010; 6 Suppl J: J24-J30. doi:10.4244/EIJV6SUPJA5.
- Burzotta F, Talarico GP, Trani C, et al. Frequency-domain optical coherence tomography findings in patients with bifurcated lesions undergoing provisional stenting. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(5):547-55. doi:10.1093/ehjci/jet231.
- Jenei C, Balogh E, Szabó GT, et al. Wall shear stress in the development of in-stent restenosis revisited. A critical review of clinical data on shear stress after intracoronary stent implantation. *Cardiol J.* 2016;23(4):365-73. doi:10.5603/CJ.a2016.0047.
- Ormiston JA, Webber B, Ubod B, et al. Coronary stent durability and fracture: an independent bench comparison of six contemporary designs using a repetitive bend test. *EuroIntervention.* 2015;10:1449-55. doi:10.4244/EIJY14M11_08.
- Hikichi Y, Umezumi M, Node K, et al. Reduction in incomplete stent apposition area caused by jailed struts after single stenting at left main bifurcation lesions: micro-CT analysis using a three-dimensional elastic bifurcated coronary model. *Cardiovasc Interv Ther.* 2017;32:12-7. doi:10.1007/s12928-016-0380-6.
- Williams AR, Koo BK, Gundert TJ, et al. Local hemodynamic changes caused by main branch stent implantation and subsequent virtual side branch balloon angioplasty in a representative coronary bifurcation. *J Appl Physiol.* 2010;109(2):532-40. doi:10.1152/jappphysiol.00086.2010.
- Zhong M, Tang B, Zhao Q, et al. Should kissing balloon inflation after main vessel stenting be routine in the one-stent approach? A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One.* 2018 Jun 27;13(6):e0197580. doi:10.1371/journal.pone.0197580.
- Burzotta F, Trani C. In bifurcation PCI, as in everyday life, the consequences of kissing may not always be the same. *EuroIntervention.* 2016;11(11):e1209-e1213. doi:10.4244/EIJV11111A240.
- Sawaya FJ, Lefèvre T, Chevalier B, et al. Contemporary approach to coronary bifurcation lesion treatment. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(18):1861-78. doi:10.1016/j.jcin.2016.06.056.

50. Morris P, Gosling R, Rothman A et al. Double-Kissing Nanocrush for Bifurcation Lesions: Development, Bioengineering, Fluid Dynamics, and Initial Clinical Testing. *Canadian Journal of Cardiology*. 2019. doi:10.1016/j.cjca.2019.08.037.
51. Cai W, Chen L, Zhang L et al. Branch ostial optimization treatment and optimized provisional t-stenting with polymeric bioresorbable scaffolds. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(43):e12972. doi:10.1097/md.00000000000012972.
52. Brindise MC, Chiastra C, Burzotta F, et al. Hemodynamics of Stent Implantation Procedures in Coronary Bifurcations: An In Vitro Study. *Ann Biomed Eng*. 2017;45(3):542-53. doi:10.1007/s10439-016-1699-y.
53. Katritsis DG, Theodorakakos A, Pantos I, et al. Flow patterns at stented coronary bifurcations: computational fluid dynamics analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(4):530-9. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.968347.
54. Rigatelli G, Zuin M, Nguyen T. Left main bifurcation stenting assessed by computational fluid dynamic: The impact on wall shear stress forces depends on both specific techniques and bifurcation angles. *Journal of Integrative Cardiology*. 2018;4(5). doi:10.15761/jic.1000259.
55. Gogineni A, Ravigururajan TS. Flow Dynamics and Wall Shear Stresses in a Bifurcated Femoral Artery. *Journal of Biomedical Engineering and Medical Devices*. 2017;02(02). doi:10.4172/2475-7586.1000130.
56. Sun Z, Chaichana T. An investigation of correlation between left coronary bifurcation angle and hemodynamic changes in coronary stenosis by coronary computed tomography angiography-derived computational fluid dynamics. *Quantitative imaging in medicine and surgery*. 2017;7(5):537-48. doi:10.21037/qims.2017.10.03.
57. Chiastra C, Iannaccone F, Grundeken MJ, et al. Coronary fractional flow reserve measurements of a stenosed side branch: a computational study investigating the influence of the bifurcation angle. *Biomedical Engineering Online*. 2016;15(1):91. doi:10.1186/s12938-016-0211-0.
58. Barlis P, Poon EK, Thondapu V, et al. Reversal of flow between serial bifurcation lesions: insights from computational fluid dynamic analysis in a population-based phantom model. *EuroIntervention*. 2015;11(5):e1-e3. doi:10.4244/EIJV11I5A111.
59. Kassab GS. Network Analysis of Coronary Circulation: II. Pulsatile Flow. In: *Coronary Circulation*. Springer, Cham. 2019;363-452. doi:10.1007/978-3-030-14819-5_6.
60. Malota Z, Glowacki J, Sadowski W, et al. Numerical analysis of the impact of flow rate, heart rate, vessel geometry, and degree of stenosis on coronary hemodynamic indices. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1). doi:10.1186/s12872-018-0865-6.