

Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока при помощи одномерной математической модели. Промежуточные результаты пилотного исследования

Гогниева Д. Г.¹, Гамилов Т. М.¹, Прямоносоев Р. А.^{1,2}, Василевский Ю. В.¹, Симаков С. С.¹, Лианг Ф.^{1,3}, Терновой С. К.¹, Серова Н. С.¹, Тебенькова Е. С.¹, Сеницын Е. А.⁴, Першина Е. С.⁵, Абугов С. А.⁶, Марданян Г. В.⁷, Закрян Н. В.⁸, Киракосян В. Р.⁸, Бетелин В. Б.⁹, Митина Ю. О.¹⁰, Губина А. Ю.¹, Щекочихин Д. Ю.¹, Сыркин А. Л.¹, Копылов Ф. Ю.¹

Цель. Оценка диагностической точности методики неинвазивного определения фракционного резерва кровотока (ФРК) путем построения одномерной гемодинамической модели на основании данных компьютерной томографии коронарных артерий (КТ-КА).

Материал и методы. В исследование было включено 57 пациентов: 16 пациентам КТ-КА выполнялась на 64-срезовом томографе — включены ретроспективно, 41 пациент — проспективно, им КТ-КА выполнялась на 640-срезовом томографе. Полученные КТ-изображения были обработаны специалистами лаборатории математического моделирования, рассчитывались значения неинвазивного ФРК. Ишемия подтверждалась при ФРК <0,80 и исключалась при ФРК ≥0,80. Далее, пациенты проспективной группы госпитализировались с целью инвазивного измерения ФРК в качестве референсного стандарта, при подтверждении наличия ишемии имплантировался стент. Пациенты ретроспективной группы исходно имели данные о показателе инвазивного ФРК.

Статистический анализ выполнялся с использованием пакетов языка программирования R (cran.r-project.org). Непрерывные переменные представлены в виде средних значений ± стандартные отклонения, порядковые переменные представлены в виде медиан с межквартильными диапазонами в круглых скобках. Для оценки нормальности распределения был использован обобщенный тест Д'Агостино-Пирсона, построен КК-график. Для сравнения методик проведен анализ по Бланду-Альтману и ROC-анализ. Для оценки степени корреляции использовался критерий Пирсона.

Результаты. В ходе обработки данных из исследования были исключены 3 пациента ретроспективной группы и 34 — проспективной группы. Чувствительность методики составила 90,91% (95% ДИ; 58,72-99,77), специфичность — 86,67% (95% ДИ; 59,54-98,34), P<0,05, точность — 88,46 (95% ДИ; 69,85-97,55) — при анализе по сосудам. Для анализа по пациентам чувствительность составила 91,67% (95% ДИ; 61,52-99,79), специфичность — 80% (95% ДИ; 28,36-99,49), (P<0,05); точность 88,24 (95% ДИ; 63,56-98,54).

Заключение. Методика имеет достаточно высокий уровень точности и может быть использована в клинической практике с целью повышения диагностической эффективности КТ-КА.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(3):60–68

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-60-68>

Ключевые слова: неинвазивная оценка фракционного резерва кровотока, ишемическая болезнь сердца, компьютерная томография коронарных артерий.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа была поддержана грантами РФФИ 17-51-53160, 18-31-20048, 18-00-01524, работа Фиу Лианга была поддержана Национальным фондом естественных наук Китая (грант № 81611530715, 11832003). Средства были направлены на разработку модели и программы для математического моделирования кровотока, часть средств была потрачена на публикацию статей в зарубежных изданиях.

¹ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБУН Институт вычислительной математики Российской академии наук, Москва, Россия; ³Шанхайский университет транспорта. Шанхай, Китай; ⁴ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия; ⁵ГБУЗ города Москвы ГКБ №1 им. Н. И. Пирогова ДЗ города Москвы, Москва, Россия; ⁶ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия; ⁷ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Москва, Россия; ⁸ФГБУ Клиническая больница № 1 Управления делами Президента РФ (Волын-

ская), Москва, Россия; ⁹ФНЦ Научно-исследовательский институт системных исследований РАН, Москва, Россия; ¹⁰АНОО ВО Сколковский институт науки и технологий, Научно-исследовательский центр наук о жизни, Москва, Россия.

Гогниева Д. Г.* — аспирант, ассистент кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-0451-2009, ResearcherID: Y-7900-2018, Гамилов Т. М. — с.н.с. лаборатории математического моделирования в биомедицине, старший преподаватель кафедры высшей математики, механики и математического моделирования, ORCID: 0000-0002-1914-3859, ResearcherID: K-5849-2013, Прямоносоев Р. А. — м.н.с. лаборатории математического моделирования в биомедицине, аспирант, ORCID: 0000-0001-8475-3808, ResearcherID: V-5421-2018, Василевский Ю. В. — д.ф-м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель лаборатории математического моделирования в биомедицине, ORCID: 0000-0002-4718-1377, ResearcherID: A-6068-2016, Симаков С. С. — к.ф-м.н., с.н.с. лаборатории математического моделирования в биомедицине, ORCID: 0000-0003-3406-9623, ResearcherID: A-7619-2013, Лианг Ф. — доктор философии, с.н.с. лаборатории математического моделирования в биомедицине, доцент, н.с. международного объединенного исследовательского центра, ORCID: 0000-0001-5012-486X, ResearcherID: J-3442-2014, Терновой С. К. — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой лучевой диагностики и терапии, руководитель отдела томографии института кардиологии им. А. Л. Мясникова РКНПК, главный специалист по лучевой диагностике ГМУ Управления делами Президента РФ, ORCID: 0000-0003-4374-1063, ResearcherID: O-2630-2017, Серова Н. С. — д.м.н., член-корр. РАН, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии лечебного факультета, директор Института электронного медицинского образования, ORCID: 0000-0003-2975-4431, ResearcherID: P-2100-2017, Тебенькова Е. С. — к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-4991-675X, ResearcherID: Y-9161-2018, Сеницын Е. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики Факультета Фундаментальной Медицины, ORCID: 0000-0002-5649-2193, ResearcherID: A-5417-2016, Першина Е. С. — руководитель Центра лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-3952-6865, ResearcherID: Y-8343-2018, Абугов С. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7636-4044, ResearcherID: O-2006-2016, Марданян Г. В. — к.м.н., с.н.с. отделения рентгенохирургических (рентгенэндоваскулярных) методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-7442-520X, ResearcherID: K-1254-2018, Закрян Н. В. — д.м.н., научный руководитель по сердечно-сосудистой хирургии, руководитель отделения Рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-6632-3211, ResearcherID: Y-8689-2018, Киракосян В. Р. — врач-кардиолог, рентгенэндоваскулярный хирург отделения Рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-8982-2018, ResearcherID: Y-8318-2018, Бетелин В. Б. — д.ф-м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель, ORCID: 0000-0001-6646-2660, ResearcherID: J-7375-2017, Митина Ю. О. — н.с. автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования, ORCID: 0000-0003-3742-7959, ResearcherID: Y-7930-2018, Губина А. Ю. — ординатор кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-5206-3191, ResearcherID: Y-7935-2018, Щекочихин Д. Ю. — к.м.н., доцент кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-8209-2791, ResearcherID: E-6188-2017, Сыркин А. Л. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-6452-1222, ResearcherID: N-1789-2017, Копылов Ф. Ю. — д.м.н., профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета, директор института персонализированной медицины научно-технологического парка биомедицины, ORCID: 0000-0001-5124-6383, ResearcherID: Y-8275-2018.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dashkagog@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, КА — коронарная артерия, КТ — компьютерная томография, ФК — функциональный класс, ФРК — фракционный резерв кровотока, ФРКкт — неинвазивная оценка фракционного резерва кровотока, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 22.12.2018
Рецензия получена 04.02.2019
Принята к публикации 11.02.2019



Noninvasive assessment of the fractional reserve of coronary blood flow with a one-dimensional mathematical model. Preliminary results of the pilot study

Gognieva D. G.¹, Gamilov T. M.¹, Pryamonosov R. A.^{1,2}, Vasilevsky Yu. V.¹, Simakov S. S.¹, Liang F.^{1,3}, Ternovoy S. K.¹, Serova N. S.¹, Tebenkova E. S.¹, Sinitsyn E. A.⁴, Pershina E. S.⁵, Abugov S. A.⁶, Mardanyan G. V.⁷, Zakryan N. V.⁸, Kirakosyan V. R.⁸, Betelin V. B.⁹, Mitina Yu. O.¹⁰, Gubina A. Yu.¹, Shchekochikhin D. Yu.¹, Syrkin A. L.¹, Kopylov F. Yu.¹

Aim. To evaluate the diagnostic accuracy of a noninvasive method of fractional flow reserve (FFR) assessment based on a one-dimensional hemodynamic model build on data obtained from the coronary computed tomography angiography (CCTA).

Material and methods. The study enrolled 57 patients: 16 of them underwent 64-slice computed tomography — included retrospectively, 34 — prospectively, with a 640-slice CT scan. Specialists from the Laboratory of Mathematical Modeling processed CT images and evaluated noninvasive FFR. Ischemia was confirmed if FFR < 0,80 and disproved if FFR ≥ 0,80. After that the prospective group of patients was hospitalized for invasive FFR assessment as a reference standard; if ischemia was proved, patients underwent stent implantation. In the retrospective group, patients already had invasive FFR values estimated.

Statistical analysis was performed using R programming language packages (cran-r.project.com). Continuous variables are presented as mean values ± standard deviations, order variables are presented as medians with interquartile ranges in parentheses. We used the D'Agostino-Pearson omnibus test for the assessment of normality of distribution; a Q-Q Plot was also constructed. We performed the Bland-Altman analysis and ROC-analysis for comparison of these two methods, and the Pearson's chi-squared to assess the degree of correlation.

Results. During data processing, 3 patients of the retrospective and 34 patients of the prospective group were excluded from the study. The sensitivity of our method was 90,91% (95% CI; 58,72-99,77), specificity — 86,67% (95% CI; 59,54-98,34), P < 0,05, accuracy — 88,46 (95% CI; 69,85-97,55) — in per-vessel analysis. In per-patient analysis, the sensitivity was 91,67% (95% CI; 61,52-99,79), specificity — 80% (95% CI; 28,36-99,49), (P < 0,05); accuracy 88,24 (95% CI; 63,56-98,54).

Conclusion. Our method has quite a high accuracy and can be successfully used in clinical practice in order to enhance the diagnostic efficiency of the CCTA.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(3):60–68

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-60-68>

Key words: noninvasive assessment of the fractional flow reserve, coronary artery disease, coronary computed tomography angiography.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. The work was supported by RFBR grants 17-51-53160, 18-31-20048, 18-00-01524, Phiyu Liang's work was supported by the National Natural Science

Foundation of China (grant № 81611530715, 11832003). The funds were used to develop a model and a program for mathematical modeling of blood flow, part of the funds was spent on publishing articles in foreign publications.

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ²Institute of Numerical Mathematics, Moscow, Russia; ³Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China; ⁴Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; ⁵N. I. Pirogov City Clinical Hospital № 1, Moscow, Russia; ⁶Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia; ⁷B. V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow, Russia; ⁸Clinical hospital № 1 (Volyn), Moscow, Russia; ⁹Scientific Research Institute of System Analysis, Moscow, Russia; ¹⁰Skolkovo Institute of Science and Technology, Moscow, Russia.

Gognieva D. G. ORCID: 0000-0002-0451-2009, ResearcherID: Y-7900-2018, Gamilov T. M. ORCID: 0000-0002-1914-3859, ResearcherID: K-5849-2013, Pryamonosov R. A. ORCID: 0000-0001-8475-3808, ResearcherID: V-5421-2018, Vasilevsky Yu. V. ORCID: 0000-0002-4718-1377, ResearcherID: A-6068-2016, Simakov S. S. ORCID: 0000-0003-3406-9623; ResearcherID: A-7619-2013, Liang F. ORCID: 0000-0001-5012-486X, ResearcherID: J-3442-2014, Ternovoy S. K. ORCID: 0000-0003-4374-1063, ResearcherID: O-2630-2017, Serova N. S. ORCID: 0000-0003-2975-4431, ResearcherID: P-2100-2017, Tebenkova E. S. ORCID: 0000-0003-4991-675X, ResearcherID: Y-9161-2018, Sinitsyn E. A. ORCID: 0000-0002-5649-2193, ResearcherID: A-5417-2016, Pershina E. S. ORCID: 0000-0002-3952-6865, ResearcherID: Y-8343-2018, Abugov S. A. ORCID: 0000-0001-7636-4044, ResearcherID: O-2006-2016, Mardanyan G. V. ORCID: 0000-0002-7442-520X, ResearcherID: K-1254-2018, Zakryan N. V. ORCID: 0000-0002-6632-3211, ResearcherID: Y-8689-2018, Kirakosyan V. R. ORCID: 0000-0001-8982-2018, ResearcherID: Y-8318-2018, Betelin V. B. ORCID: 0000-0001-6646-2660, ResearcherID: J-7375-2017, Mitina Yu. O. ORCID: 0000-0003-3742-7959, ResearcherID: Y-7930-2018, Gubina A. Yu. ORCID: 0000-0001-5206-3191, ResearcherID: Y-7935-2018, Shchekochikhin D. Yu. ORCID: 0000-0002-8209-2791, ResearcherID: E-6188-2017, Syrkin A. L. ORCID: 0000-0002-6452-1222, ResearcherID: N-1789-2017, Kopylov F. Yu. ORCID: 0000-0001-5124-6383, ResearcherID: Y-8275-2018.

Received: 22.12.2018 **Revision Received:** 04.02.2019 **Accepted:** 11.02.2019

Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока (ФРКкт) является высокоинформативным диагностическим инструментом, позволяющим получить информацию не только об анатомическом строении коронарных артерий (КА), локализации стенотических поражений, но и о функциональной значимости каждого из них. Особенно перспективным представляется применение данного подхода у пациентов, имеющих пограничные стенозы, и у тех, у кого по тем или иным причинам не может быть выполнен тест с нагрузкой либо его результат является неинформативным.

В основе методики лежит построение персонифицированной вычислительной модели коронарного кровотока на основании данных, полученных в ходе компьютерной томографии (КТ), выполненной по стандартному протоколу, с последующим численным расчетом значения фракционного резерва на основе данных персонифицированного математического моделирования [1, 2].

На сегодняшний день единственной организацией, получившей одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) и официально осуществляющей

данную процедуру, является HeartFlow Inc. С их участием были выполнены все наиболее крупные исследования, доказавшие высокую диагностическую точность методики и высокий уровень корреляции с показателями инвазивного измерения фракционного резерва [3-6]. Процедура вычисления компании HeartFlow Inc. включает построение трехмерной математической модели коронарного кровотока вручную и требует использования компьютеров высокой мощности. При этом на обработку данных может затрачиваться более 8 часов, что не позволяет использовать методику в случае неотложных состояний. Стоимость анализа данных одного пациента может составлять до 1500 долларов [7].

Существует и иной алгоритм, предложенный компанией Siemens Healthineers, на данный момент проходящий исследование и не применяющийся в коммерческих целях. Данный алгоритм подразумевает вычисление фракционного резерва кровотока путем как трехмерного, так и одномерного моделирования. При этом непораженные участки моделируются с помощью одномерной модели, а для участков со стенозами вручную выстраивается трёхмерная модель. Это значительно упрощает процесс и сокращает время обработки данных [7]. Подобный подход также доказал свою эффективность, однако исследования проводились на меньшей выборке пациентов [7].

В России до недавнего времени методика неинвазивной оценки фракционного резерва кровотока не применялась. В 2015г специалистами Института Вычислительной Математики РАН совместно с исследователями Сеченовского Университета впервые в мировой практике был предложен полностью автоматизированный алгоритм неинвазивной оценки фракционного резерва кровотока с помощью построения одномерной математической модели [1, 2]. На данный момент методика проходит этап апробации в клинических условиях.

В приведенной ниже статье описаны промежуточные результаты исследования, направленного на определение диагностической точности предложенной методики и степени корреляции данных, полученных неинвазивно, с данными инвазивного измерения фракционного резерва кровотока, предложенного в качестве референсного стандарта.

Материал и методы

Данное пилотное исследование подразумевало выполнение двух основных этапов. Первый этап включал ретроспективную оценку данных компьютерной томографии-ангиографии 16 пациентов, которым исследование выполнялось на 64-срезовом мультиспиральном компьютерном томографе (Discovery 850, GE, USA), с минимальной толщиной среза 0,5 мм за один оборот рентгеновской трубки (0,275 сек). Нативная и артериальная фазы выполня-

лись с проспективной электрокардиографической синхронизацией. Через периферический венозный катетер (размер 18 и 20 G, в зависимости от веса пациента) с помощью автоматического шприца болюсно вводились последовательно йодсодержащий рентгеноконтрастный препарат (Йопамидол, 370 мг/мл, Санохемия Фармацевтика АГ, Австрия) в дозе из расчёта 1 мл на кг массы тела и 100 мл физиологического раствора со скоростью 5 мл/сек. В имеющихся ретроспективных данных отсутствует информация о кальциевом индексе каждого пациента, однако известно, что в выборку не включались данные пациентов с индексом Агатстона выше 400 Ед.

На втором этапе производилось проспективное включение пациентов, описывающих клинику стенокардии II-III функциональных классов (ФК), имевших положительные, сомнительные и неинформативные результаты теста с физической нагрузкой либо противопоказания к его выполнению. Также в исследование включались пациенты с диагностированной по данным электрокардиографии (ЭКГ)/суточного мониторинга ЭКГ безболевого ишемией миокарда. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Пациенты были проинформированы о предполагаемом обследовании, получено их добровольное согласие.

Критериями не включения в исследование являлись: перенесенные операции на сердце в анамнезе (аортокоронарное шунтирование, протезирование клапанов сердца и т.д.), нарушения ритма сердца (длительно персистирующая форма фибрилляции предсердий, частая желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная желудочковая тахикардия, атрио-вентрикулярная узловая реципрокная тахикардия, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта), недостаточность кровообращения III-IV ФК по Нью-Йоркской классификации, острый коронарный синдром, наличие фрагментированного или флотирующего тромба в просвете артерий, <3 мес. с момента перенесенного нарушения мозгового кровообращения, почечная недостаточность с уровнем креатинина более 150 мкмоль/л, индекс массы тела 35 кг/м² и более, аллергия на йодсодержащие контрастные вещества, непереносимость β-адреноблокаторов и нитропрепаратов, психические заболевания, беременность, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний с ожидаемой продолжительностью жизни <2 лет.

Вышеописанным критериям соответствовал 41 пациент, они были направлены на дальнейшее обследование, включавшее выполнение компьютерной томографии на 640-срезовом томографе Aquilion ONE (Toshiba, Japan) по стандартному протоколу. С минимальной толщиной среза — 0,5 мм за один оборот рентгеновской трубки (0,275 с). Исследование проводилось согласно стандартному протоколу в нативную и артериальную фазы. Нативная фаза



Рис. 1. Пациенты, включенные в исследование.

выполнялась с проспективной ЭКГ-синхронизацией для подсчета кальциевого индекса. При выполнении артериальной фазы использовалась ретроспективная ЭКГ-синхронизация. Через периферический венозный катетер (размер 18 и 20 G, в зависимости от веса пациента) с помощью автоматического шприца болюсно вводились последовательно йодсодержащий рентгеноконтрастный препарат “Йопромид 370” в дозе из расчёта 1 мл на кг массы тела и 100 мл физиологического раствора со скоростью 4,5 мл/с. При достижении рентгеновской плотности в нисходящей аорте 220 HU автоматически начиналась артериальная фаза исследования.

Средняя эффективная доза облучения составила 10-15 мЗв как для ретроспективной, так и для проспективной групп.

С целью повышения качества визуализации пациентам обеих групп, не имевшим признаков выраженной гипотонии (артериальное давление не ниже 110/70 мм рт.ст.), назначался сублингвальный прием нитроглицерина в дозе 0,5 мг за 5 мин до исследования, что обеспечивало необходимый уровень вазодилатации.

Из исследования были исключены 6 пациентов с индексом Агатстона более 1500 Ед, 3 пациента с выявленными по данным КТ-ангиографии показаниями к проведению операции аортокоронарного шунтирования, 19 пациентов, имевших положительный результат стресс-ЭКГ теста, у которых по данным КТ-ангиографии коронарных сосудов атеросклеротическое поражение выявлено не было, и те, у кого в связи с плохим качеством КТ изображений анализ данных был невозможен — 6 человек. Таким образом, в проспективную группу было набрано 7 человек (рис. 1).

Для последующей обработки и построения математической модели с вычислением показателя фрак-

ционного резерва кровотока (ФРК) данные всех пациентов (n=20) были переданы на обработку в лабораторию математического моделирования в биомедицине Сеченовского университета. Расчеты выполнялись заслепленно, специалистам лаборатории математического моделирования не были доступны данные инвазивного измерения. В ходе обработки 3 пациента ретроспективной группы были исключены из исследования в связи с плохим качеством КТ изображений и невозможностью построения модели (рис. 1). Далее производилось сравнение полученных показателей с уже имевшимися значениями инвазивного измерения фракционного резерва кровотока.

Наличие ишемии подтверждалось при наличии хотя бы одного стеноза крупной коронарной артерии, для которого ФРК оказывался $<0,80$. Аналогично ишемия исключалась, если ни один из стенозов не соответствовал ФРК $<0,80$.

Следует отметить, что в ретроспективной группе пациентов у нас имелся минимальный набор входных данных, включавший пол и возраст, рост, вес пациента, а также данные о наличии либо отсутствии клиники стенокардии, а также степени выраженности симптомов. Это, несомненно, повлияло на качество измерения, что будет подробнее описано ниже.

Характеристика включенных пациентов представлена в таблице 1a, b и c.

Процесс обработки данных. Процесс численного расчета значения фракционного резерва кровотока в лаборатории математического моделирования включал следующие основные этапы:

1. Компьютерную обработку данных КТ: реконструкция трехмерной структуры коронарного русла, реконструкция осредненной одномерной структуры коронарного русла с помощью алгоритмов сегмента-

Таблица 1

Характеристика пациентов

Параметр	А, Ретроспективная группа (n=13)	В, Проспективная группа (n=7)	С, Общая группа пациентов (n=20)
Возраст (лет)	61,07±9,7	64,6±7,5	62,3±9,0
Мужчины n (%)	9 (69%)	5 (71%)	14 (70%)
Рост (см)	170±2,14	172±2,42	171±1,57
Вес (кг)	86,69±2,64	71,71±5,21	81,45±2,89
Индекс массы тела (кг/м ²)	30,02±0,83	24,06±1,72	27,96±1,00
Курение, n (%)	0	–	–
Сахарный диабет, n (%)	–	0	0
Артериальная гипертензия*	–	7 (100%)	–
Наличие клиники стенокардии	13	6 (85,71%)	19 (100%)
Положительный результат стресс теста	–	3 (42,86%)	–
Сомнительный результат стресс теста	–	1 (14,29%)	–
Стресс тест не выполнялся в связи с наличием противопоказаний	–	3 (42,86%)	–
Кальциевый индекс (Ед)		247±181,1	
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.) [†]	135±3,00	135±2,64	135±2,07
Диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.) [§]	86,15±1,34	82,86±1,99	85±1,12
Частота сердечных сокращений (уд./мин)	64,92±0,68	63,86±1,19	64,55±0,58

Примечание: А. Характеристика пациентов, включенных в ретроспективный этап исследования (n=13); В. Характеристика пациентов, включенных в проспективный этап исследования (n=7). С. Общая характеристика всех пациентов (n=20). Среднее ± стандартное отклонение или частота (%). * — артериальная гипертензия диагностировалась при выявлении повышения артериального давления ≥140/90 мм рт.ст. при не менее чем двукратном амбулаторном измерении, [†] — систолическое артериальное давление, измеренное в момент выполнения КТ-ангиографии, [§] — диастолическое артериальное давление, измеренное в момент выполнения КТ-ангиографии, ^{||} — частота сердечных сокращений, измеренная в момент выполнения КТ-ангиографии.

ции [8]. КТ снимки обрабатывались в следующей последовательности:

— предобработка — на данном этапе при необходимости удалялись первые несколько срезов с суженной областью видимости и затемнялись сосуды легких с помощью математической морфологии;

— сегментация аорты, поиск точек устья и сегментация коронарных артерий — на данном этапе производилось получение трехмерных областей аорты и коронарных артерий;

— скелетонизация артерий — из трехмерной области сосудов выделялись их центральные линии;

— построение графа артерий — производилось построение графа, содержащего информацию о топологии сети сосудов, диаметрах и длинах сосудов, места расчета виртуального ФРК помечались отдельными ребрами графа с соответствующими модифицированными диаметрами.

2. Персонализацию модели коронарного кровотока: задание параметров модели (коэффициент эластичности сосудов, артериальное давление, частота сердечных сокращений, степень окклюзии в области стенозов) на основе данных истории болезни и принадлежности пациента к статистическим группам (возраст, употребление алкоголя и курение, индекс массы тела).

3. Математическое моделирование гемодинамических показателей коронарного кровотока с помощью одномерной сетевой динамической модели гемодинамики. С помощью моделирования рассчитывались

средняя линейная скорость кровотока и давление во всех коронарных сосудах, подвергшихся реконструкции на этапе сегментации.

4. На основе данных, полученных при математическом моделировании, вычислялся коэффициент фракционного резерва коронарного кровотока.

Инвазивное определение фракционного резерва кровотока в качестве референсного стандарта. В качестве референсного стандарта выполняется инвазивное определение показателя фракционного резерва кровотока. Время от выполнения КТ-ангиографического исследования до госпитализации пациента в рентгенохирургическое отделение не превышало срока в 2 мес. Для инвазивного измерения ФРК использовалась консоль Volcano S5 (Volcano corporation, США) и внутрисосудистые проводники (0,014") с датчиками для измерения интракоронарного давления PrimeWire (Volcano corporation, США). Проводник с датчиком подключался к соответствующему интерфейсу (RadiAnalyzer™ Xpress Measurement System (St. Jude Medical Inc., St. Paul, MN, США) или ComboMap® Pressure and Flow System (Volcano Corporation, San Diego, CA, США). В устье коронарной артерии устанавливался диагностический или направляющий катетер размером 6 F. Для достижения коронарной вазодилатации интракоронарно вводилось 250 мкг нитроглицерина. После введения нитроглицерина датчик давления присоединялся к коннектору консоли S5, автоматически обнулялся и вводился в орга-

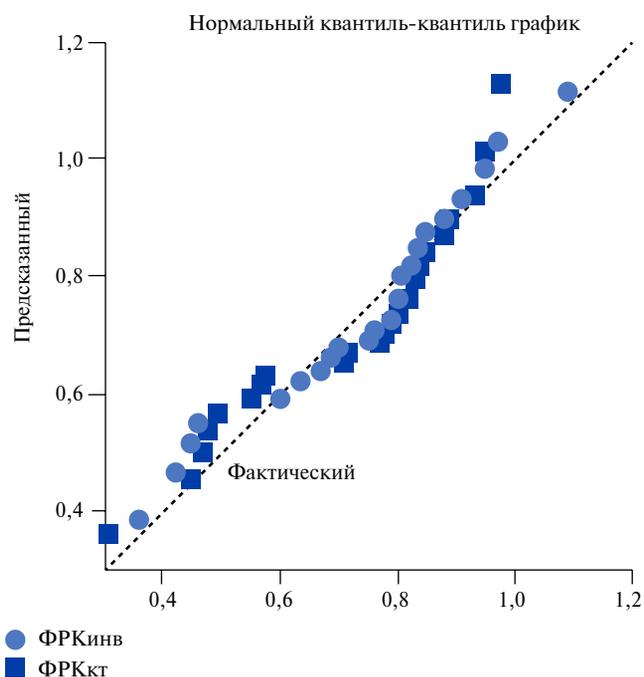


Рис. 2. Квантиль-квантиль график соответствия реального распределения идеальному.

Сокращения: ФРК — фракционный резерв кровотока, ФРК_{кт} — неинвазивный фракционный резерв кровотока.

низм пациента. Датчик располагался непосредственно у выхода из направляющего катетера, после чего проводилась нормализация давлений в аорте и на внутрисосудистом датчике. Далее датчик давления заводился не менее чем на 2 см дистальнее целевого стеноза. Максимальная гиперемия достигалась путем интракоронарного введения папаверина. Для левой коронарной артерии доза папаверина составляла 20 мг, для правой коронарной артерии — 12 мг. После этого выполнялось измерение ФРК.

При выявлении функционально значимых стенозов (ФРК < 0,80) пациентам выполнялась операция стентирования коронарной артерии стентами с лекарственным покрытием. После выполнения операции стентирования величина ФРК должна была быть не менее 0,94.

Также производился расчет среднего времени, затраченного на обработку данных.

Статистический анализ. Статистический анализ полученных данных был выполнен с использованием специализированных статистических пакетов языка программирования R ([cran-r-project.org](http://cran.r-project.org)). Непрерывные переменные представлены в виде средних значений \pm стандартные отклонения, порядковые переменные представлены в виде медиан с межквартильными диапазонами в круглых скобках. Значения $P < 0,05$ рассматривались нами как статистически значимые. Для оценки нормальности распределения был использован обобщенный тест Д'Агостино-Пирсона. Также дополнительно был построен квантиль-квантиль график.

В качестве референсного стандарта использовалось значение ФРК < 0,80. Аналогичное значение ФРК по данным нашего алгоритма использовалось для оценки чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической значимости. Наличие ишемии подтверждалось при наличии хотя бы одного стеноза крупной КА, для которого ФРК соответствовал < 0,80. Аналогично ишемия исключалась, если ни один из стенозов КА не соответствовал ФРК < 0,80. Те же условия применялись и в отношении ФРК, оцениваемого по данным КТ.

Оценка чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической значимости проводилась отдельно для пациентов и для сосудов, при этом сначала производился расчет по ретроспективным данным, полученным на 64-срезовом томографе (первая группа пациентов, $n=13$), затем по проспективным данным, полученным на 640-срезовом томографе (вторая группа пациентов, $n=7$) и общий расчет на обе группы ($n=20$).

Для сравнения методик также был проведен анализ по Бланду-Альтману, а также ROC-анализ.

Учитывая нормальность распределения, для оценки степени корреляции между эталоном и нашей методикой мы использовали критерий Пирсона.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом Университета. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Согласно критерию Д'Агостино-Пирсона, данные обеих групп ("ФРК_{инв}" и "ФРК_{кт}") соответствуют нормальному распределению. Дополнительно была выполнена проверка распределения данных с помощью построения квантиль-квантиль графика (рис. 2).

Согласно полученным данным, чувствительность методики для ретроспективного набора данных, полученных с помощью 64-срезового компьютерного томографа составила 87,5% (95% ДИ; 52,9-99,3), специфичность — 66,6% (95% ДИ; 35,4-87,9), $P < 0,05$; прогностическая ценность положительного результата — 70% (95% ДИ; 39,6-89,2), прогностическая ценность отрицательного результата — 85,7% (95% ДИ; 48,6-99,2); отношение правдоподобия — 2,6 — анализ по сосудам. Для анализа по пациентам чувствительность составила 87,5% (95% ДИ; 52,9-99,3), специфичность — 60% (95% ДИ; 23-92,8), ($P > 0,05$); прогностическая ценность положительного результата — 77,7% (95% ДИ; 45,2-96), прогностическая ценность отрицательного результата — 75% (95% ДИ; 30-98,7); отношение правдоподобия — 2,2. Чувстви-

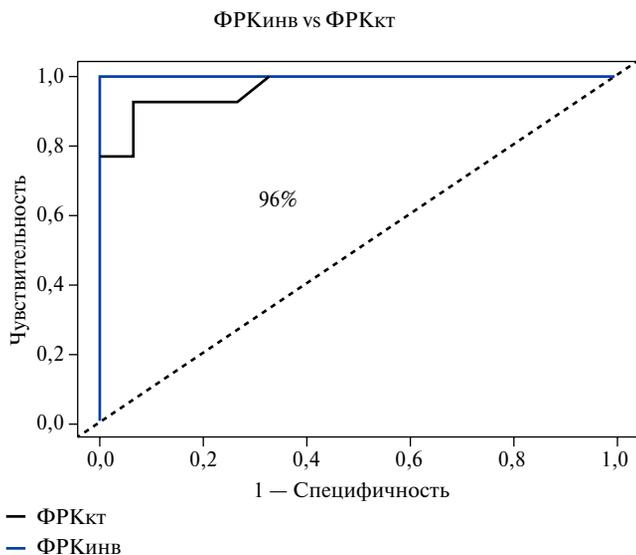


Рис. 3. ROC-анализ на всех пациентах (n=20).

Примечание: кривые чувствительности и специфичности: ФРК vs ФРКкт (по сосудам). P — 0,7869.

Сокращения: ФРК — фракционный резерв кровотока, ФРКкт — неинвазивный фракционный резерв кровотока.

тельность методики для проспективного набора данных, полученных с помощью 640-срезового компьютерного томографа, составила 100% (95% ДИ; 43,8-100), специфичность — 88,8% (95% ДИ; 56,5-99,4), P<0,05; прогностическая ценность положительного результата — 75% (95% ДИ; 30-98,7), прогностическая ценность отрицательного результата — 100% (95% ДИ; 67,5-100); отношение правдоподобия — 9 — при анализе по сосудам. Для анализа по пациентам чувствительность составила 100% (95% ДИ; 43,8-100), специфичность — 100% (95% ДИ; 51-100), (P<0,05); прогностическая ценность положительного результата — 100% (95% ДИ; 43,8-100), прогностическая ценность отрицательного результата — 100% (95% ДИ; 51-100).

Для общего набора данных (n=20) чувствительность методики составила 90,91% (95% ДИ; 58,72-99,77), специфичность — 86,67% (95% ДИ; 59,54-98,34), P<0,05; отношение правдоподобия для положительного результата — 6,82 (95% ДИ; 1,85-25,11), отношение правдоподобия для отрицательного результата — 0,10 (95% ДИ; 0,02-0,69); прогностическая ценность положительного результата — 83,33% (95% ДИ; 57,59-94,85), прогностическая ценность отрицательного результата — 92,86% (95% ДИ; 66,50-98,84), точность 88,46% (95% ДИ; 69,85-97,55) — при анализе по сосудам. Для анализа по пациентам чувствительность составила 91,67% (95% ДИ; 61,52-99,79), специфичность — 80% (95% ДИ; 28,36-99,49), (P<0,05); отношение правдоподобия для положительного результата — 4,58 (95% ДИ; 0,79-26,68), отношение правдоподобия для отрицательного результата — 0,10 (95% ДИ; 0,02-0,72); прогностическая ценность положительного результата — 91,67% (95% ДИ; 65,40-



Рис. 4. Средняя разница измерений составила: 0,003929±0,09488.

Сокращения: ФРК — фракционный резерв кровотока, ФРКкт — неинвазивный фракционный резерв кровотока.

98,46), прогностическая ценность отрицательного результата — 80% (95% ДИ; 63,56-98,54); точность — 88,24 (95% ДИ; 63,56-98,54) (рис. 3).

Средняя разница измерений и пределы согласованности были оценены с помощью анализа Блэнда-Альтмана (рис. 4).

Коэффициент корреляции Пирсона между значениями вычисленного ФРК и ФРК, измеренного инвазивно, составил 0,86 (95% ДИ; 0,71-0,93), P<0,0001.

Время, затраченное на автоматическую сегментацию и подготовку графа сосудов, для одного набора данных составляло около 2 мин. В каждом случае время обработки зависело от количества срезов. При значительном отличии расстояния между срезами и разрешением пикселя на срезе данные прореживались для обеспечения квазикубического размера вокселя. Типичное число срезов на входе обработки изображений было около 280-300.

Среднее время расчета ФРКкт для одного пациента составило около 16 мин, при этом для группы 64-срезового КТ оно составило 13 мин, а для 640-срезового КТ — 25 мин. Различия объясняются более сложной и подробной структурой сети сосудов, получаемой из 640-срезового КТ. Эти данные не включают в себя двух пациентов 640-срезового КТ и одного пациента 64-срезового КТ, для которых понадобилась ручная обработка в связи с попаданием венозных участков в сегментацию. Расчеты выполнялись на персональном компьютере с процессором с тактовой частотой в 2 ГГц и 6 ГБ оперативной памяти.

Обсуждение

Следует отметить, что пороговое значение ФРК 0,80, используемое для диагностики ишемии, является недостаточно точным. Как было продемонстрировано с помощью математического моделирования, для коронарных артерий различного диаметра использование данного значения может приводить как к ложноположительным, так и ложноотрица-

тельным заключениям [1]. Сердечный выброс и частота сердечных сокращений также являются параметрами, обуславливающими значение ФРК [9]. Таким образом, для более точной оценки следует учитывать возможную вариабельность данного показателя, что осуществимо при использовании пациент-специфического математического моделирования.

Следует отметить, что для представленной ретроспективной группы уже производился расчет ФРК_{кт} в компании HeartFlow Inc., результаты описаны в работе отечественных авторов [10]. Сравнение данных, полученных при помощи трехмерной модели, с нашими данными представляет большой интерес и скорее всего будет рассмотрено в последующих публикациях.

Согласно нашему исследованию обработка данных, полученных при помощи 640-срезового томографа, в подавляющем большинстве случаев может быть выполнена с применением только автоматизированного алгоритма, без мануальной доработки. Однако, в связи с ограниченным количеством подобных диагностических аппаратов даже на территории Москвы, мы выделили отдельную ретроспективную группу пациентов, которым КТ коронарных артерий выполнялось на 64-срезовом томографе.

При этом в ходе обработки данных возникали определенные трудности. Во-первых, невозможность сегментации участков артерий, не наполненных контрастом. В этих случаях при построении графа сосудов эти участки заменялись прямолинейными ребрами. Во-вторых, наличие контраста в венах добавляло в сегментацию участки вен. Ребра графа сосудов, отвечающие венозным участкам, удалялись перед расчетом ФРК в ручном режиме. Несмотря на то, что снимки, полученные на 640-срезовом томографе, несут больше информации, чем 64-срезовые, наиболее серьезным фактором являлась фаза контрастирования, как было показано в [15]. Также, как уже было указано выше, у некоторых пациентов не было информации по ряду гемодинамических показателей, что несколько снизило точность расчетов.

Среди пациентов ретроспективной группы у двух имелись критические различия при сравнении вычисленного и измеренного ФРК, способные повлиять на тактику ведения, еще в трех случаях имелось значительное различие в показателях, не повлиявшее на тактику.

У пациента № 1 значение ФРК_{кт} составило 0,83, при инвазивном контроле было получено значение 0,79. У пациента № 2 ФРК_{кт} был равен 0,77, при этом показатель инвазивного контроля составил 0,8. Отклонение не являлось значительным, но было достаточным для переступания через пороговое значение. Наличие информации о давлении и режиме работы сердца способно увеличить точность ФРК_{кт},

но даже при наличии максимально точной информации о пациенте нельзя гарантировать, что не будет происходить переступания через пороговое значение. Одним из выходов является вычисление ФРК_{кт} с доверительным интервалом путем варьирования неизвестных или трудноопределяемых параметров (длина стеноза, место измерения ФРК). Это потребует дополнительных вычислительных затрат и увеличит время обработки каждого пациента, но позволит увеличить точность диагноза.

У пациентов № 3 (ФРК_{кт} 0,45 против ФРК 0,7), № 4 (ФРК_{кт} 0,79 против ФРК 0,7) были просегментированы контрастированные участки вен, что могло повлиять на результат, а также требовало ручной доработки графа сосудов.

У пациента № 4 (ФРК_{кт} 0,58 против ФРК 0,76) имелся выраженный 80% стеноз с гипотетически сложной трехмерной геометрией, которая могла не воспроизвестись 1D-моделью. В случае сильного стеноза сложной формы одномерная модель плохо подходит для описания характера течения крови, поэтому при низких значениях ФРК часто наблюдаются значительные отклонения ФРК_{кт} от измеренного ФРК. Данный недостаток не является критическим, т.к. даже при низкой точности ФРК_{кт} не переходит через пороговое значение, если измеренное ФРК меньше 0,6. Возможно, у пациента также были проблемы с капиллярами в данной области, что повысило измеренный ФРК. При вычислении ФРК_{кт} мы предполагали, что у пациента не было заболеланий микроциркуляторного русла.

Сравнение результатов нашего исследования с работами по неинвазивному расчету фракционного резерва кровотока представлено в таблице 2.

Нами получены обнадеживающие результаты, однако методика требует дальнейшего изучения в условиях клиники на большей выборке пациентов.

Численный анализ случая многососудистого поражения с двумя последовательными стенозами [1] показал, что формула расчета ФРК для оценки функциональной значимости каждого из них должна быть существенно модифицирована. Более сложные случаи расположения стенозов в соседних ветвях до настоящего времени, по всей видимости, не рассматривались. Однако очевидно, что и в них формула расчета ФРК должна быть пересмотрена. Основной проблемой корректного расчета ФРК при многососудистом поражении на основе инвазивных измерений является невозможность создания условий гиперемии в отдельном сосуде. Измерения при этом проводятся при одновременной дилатации всех сосудов коронарного русла, что препятствует корректной оценке каждого из стенозов независимо друг от друга. Подход, основанный на математическом моделировании, позволяет преодолеть эти трудности. Однако для этого требуется его дальнейшее развитие и сопоставление с клиническими данными.

Таблица 2

Результаты основных исследований по неинвазивному определению ФРК (по сосудам)

Наименование исследования, авторы	Количество сосудов (n)	Точность	Чувствительность	Специфичность	Прогностическая ценность отрицательного результата	Прогностическая ценность положительного результата	Площадь под ROC кривой
DISCOVER-FLOW Koo, et al. [3]	159	84,3% (77,7-90,0)	87,9% (76,7-95,0)	82,2% (73,3-89,1)	92,2% (84,6-96,8)	73,9% (61,9-83,7)	0,90
De-FACTO Min, et al. [4]	408	–	80% (73-86)	61% (54-67)	–	–	–
NXT Norgaard, et al. [5]	484	86% (83-89)	84% (75-89)	86% (82-89)	95% (93-97)	61% (53-69)	0,93 (0,91-0,95)
Coenen, et al. [11]	189	74,6% (68,4-80,8)	87,5% (78,2-93,8)	65,1% (55,4-74)	87,7% (78,5-93,9)	64,8% (55,0-73,8)	0,83
Renker, et al. [12]	67	–	85% (62-97)	85% (72-94)	93% (81-98)	71% (49-87)	0,92
Kruk, et al. [13]	96	74% (н/д)	76% (н/д)	72% (н/д)	80% (н/д)	67% (н/д)	0,83 (0,75-0,90)
Yang, et al. [14]	138	81% (74-88)	87% (75-94)	77% (66-85)	90% (80-96)	71% (58-81)	0,89 (84-95)
Наше исследование	29	88,46% (69,85-97,55)	90,91% (58,72-99,77)	86,67% (59,54-98,34)	92,86% (66,50-98,84)	91,67% (65,40-98,46)	0,96

Примечание: Н/д — нет данных.

Заключение

Промежуточные результаты проведенного пилотного исследования показывают, что методика имеет достаточно высокий уровень точности и может быть использована в реальной клинической практике с целью повышения диагностической эффективности рутинной компьютерной томографии коронарных артерий. Дальнейшие исследования должны способствовать усовершенствованию алгоритмов, что позволит повысить диагностическую эффективность и сократить время на обработку данных.

Финансирование.

Работа была поддержана грантами РФФИ 17-51-53160, 18-31-20048, 18-00-01524, работа Фию Лианга была поддержана Национальным фондом естественных наук Китая (грант № 81611530715, 11832003). Средства были направлены на разработку модели и программы для математического моделирования кровотока, часть средств была потрачена на публикацию статей в зарубежных изданиях.

Конфликт интересов:

все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Simakov SS, Gamilov TM, Kopylov PhYu, et al. Evaluation of the hemodynamic significance of stenosis in multiple lesions of the coronary vessels using mathematical modeling. Bull Exp Biol Med. 2016;162(7):128-32. doi:10.1007/s10517-016-3558-0.
2. Gognieva D, Gamilov T, Pryamonosov R, et al. One-Dimensional Mathematical Model-Based Automated Assessment of Fractional Flow Reserve in a Patient with Silent Myocardial Ischemia. Am J Case Rep. 2018;19:724-8. doi:10.12659/AJCR.908449.
3. Koo BK, Erglis A, Doh JH, et al. Diagnosis of Ischemia-Causing Coronary Stenoses by Noninvasive Fractional Flow Reserve Computed From Coronary Computed Tomographic Angiograms. Results From the Prospective Multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) Study. J Am Coll Cardiol. 2011;19:1889-997. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.066.
4. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, et al. Diagnostic Accuracy of Fractional Flow Reserve from Anatomic CT Angiography. JAMA. 2012;12:1237-45. doi:10.1001/2012.jama.11274.
5. Norgaard BL, Leipsic J, Gaur S, et al. The NXT Trial Study Group. Diagnostic Performance of Noninvasive Fractional Flow Reserve Derived From Coronary Computed Tomography Angiography in Suspected Coronary Artery Disease. The NXT Trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps. J Am Coll Cardiol. 2014;12:1145-55. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.043.
6. Douglas PS, De Bruyne B, Pontone G, et al. 1-Year Outcomes of FFRCT-Guided Care in Patients with Suspected Coronary Disease. The PLATFORM Study. J Am Coll Cardiol. 2016;5:435-45. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.057.
7. Benton MS, Tesche Ch, De Cecco NC, et al. Noninvasive Derivation of Fractional Flow Reserve From Coronary Computed Tomographic Angiography. A Review. Thorac Imaging. 2017;00(00). doi:10.1097/RTI.0000000000000289.
8. Lu TM, Ferencik M, Roberts SR, et al. Noninvasive FFR Derived From Coronary CT Angiography. ACC: Cardiovascular Imaging. 2017 Apr; 2254. doi:10.1016/j.jcmg.2016.11.024.
9. Gamilov T, Simakov S, Kopylov Ph. Computational simulations of fractional flow reserve variability. Lecture Notes in Computational Science and Engineering. 2016;112:499-507. doi:10.1109/EMBC.2013.6610393.
10. Pershina ES, Sinitin VE, Mershina EA, et al. Non-invasive FFR derived from standard acquired coronary computed tomography angiography (CTA) datasets (FFRCT) for the diagnosis of myocardial ischemia in patients with coronary artery disease (CAD): first data of clinical use. Comparison with invasive measurement. Medical Visualization. 2018;(2):47-55. (In Russ.) Першина Е. С., Синицын В. Е., Мершина Е. А. и др. Неинвазивная оценка фракционного резерва кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца по данным компьютерной томографии: первые результаты клинического применения. Сравнение с данными инвазивного измерения. Медицинская визуализация. 2018;(2):47-55. doi:10.24835/1607-0763-2018-2-47-55.
11. Coenen A, Lubbers MM, Kurata A, et al. Fractional flow reserve computed from noninvasive CT angiography data: diagnostic performance of an on-site clinician-operated computational fluid dynamics algorithm. Radiology. 2015;274:674-83. doi:10.1148/radiol.14140992.
12. Renker M, Schoepf UJ, Wang R, et al. Comparison of diagnostic value of a novel noninvasive coronary computed tomography angiography method versus standard coronary angiography for assessing fractional flow reserve. Am J Cardiol. 2014;114:1303-8. doi:10.1016/j.amjcard.2014.07.064.
13. Kruk M, Wardziak L, Demkow M, et al. Workstation-based calculation of CTA-based FFR for intermediate stenosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2016;9:690-9. doi:10.1016/j.jcmg.2015.09.019.
14. Yang DH, Kim YH, Roh JH, et al. Diagnostic performance of on-site CT-derived fractional flow reserve versus CT perfusion. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18:432-40. doi:10.1093/ehjci/jew094.
15. Danilov A, Ivanov Yu, Pryamonosov R, Vassilevski Yu. Methods of Graph Network Reconstruction in Personalized Medicine. Int J Numer Method Biomed Eng. 2015; doi:10.1002/cnm.2754.