

Суюндукова А.Т.¹, Демкин В.П.¹, Мочула А.В.², Гуля М.О.², Мальцева А.Н.², Завадовский К.В.²

¹ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Россия

² НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

СОВРЕМЕННЫЕ МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА: ИСТОРИЯ ВОПРОСА И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Одним из современных методов диагностики ишемической болезни сердца является рентгеновская компьютерно-томографическая коронарография (КТКГ). Хотя данный метод обладает высокими специфичностью и отрицательной предсказательной ценностью в аспекте диагностики обструктивного поражения коронарных артерий, имеются ограничения в определении гемодинамической значимости стенозов. Широкое использование инвазивных методов оценки гемодинамики коронарных сосудов, в частности, оценки фракционного резерва кровотока (ФРК), ограничено в связи с высокой стоимостью и рисками осложнений. Математическое моделирование коронарного кровотока и его резерва на основе данных, полученных при выполнении КТКГ, является современной методикой, имеющей экспериментальное подтверждение и клиническую валидизацию. Метод показал высокие значения диагностической эффективности в ряде крупных исследований, где в качестве «золотого стандарта» было использовано инвазивное определение ФРК. Настоящий обзор литературы посвящен современному состоянию исследований в области математического моделирования фракционного коронарного резерва у пациентов с ишемической болезнью сердца, а также ограничениям и перспективам данного метода.

Ключевые слова Ишемическая болезнь сердца; фракционный резерв кровотока; ишемия миокарда; компьютерная томография; коронарный кровоток; математическое моделирование

Для цитирования Suyundukova A.T., Demkin V.P., Mochula A.V., Gulya M.O., Maltseva A.N., Zavadovsky K.V. State of the art mathematical methods of the coronary blood flow modelling: background and clinical value. *Kardiologiya*. 2023;63(3):77–84. [Russian: Суюндукова А.Т., Демкин В.П., Мочула А.В., Гуля М.О., Мальцева А.Н., Завадовский К.В. Современные математические методы моделирования коронарного кровотока: история вопроса и клиническое значение. *Кардиология*. 2023;63(3):77–84].

Автор для переписки Завадовский К.В. E-mail: konstz@cardio-tomsk.ru

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – наиболее распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы, являющееся основной причиной смертности во всем мире [1]. Ишемическая болезнь сердца на фоне обструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) в большинстве случаев сопровождается нарушением миокардиального кровоснабжения и может приводить к тяжелым последствиям, в частности, к острому инфаркту миокарда и сердечной недостаточности [2]. На сегодняшний день высокий уровень летальности, инвалидизации и временной нетрудоспособности по причине ИБС представляют собой не только важную медицинскую, но и серьезную социально-экономическую проблему [1].

Современная диагностическая стратегия в отношении стабильной ИБС предполагает выполнение оценки наличия и степени обструкции коронарных артерий и определение гемодинамической значимости выявленных стенозов [3]. Актуальные рекомендации предлагают использование неинвазивной компьютерно-томографической коронарографии (КТКГ) как теста первой линии у пациентов с низкой предтестовой вероятностью ИБС [3, 4]. Однако данный метод не отвечает на вопрос о гемодинамической значимости стеноза, иными словами,

не позволяет установить наличие ишемии, обусловленной конкретным стенозом. При этом важно подчеркнуть, что при наличии сужения КА менее 90% [5] именно наличие ишемии является показанием для реваскуляризации.

В данный момент эталонными методами оценки гемодинамической значимости стенозов, с которыми сравнивают другие методики, являются инвазивное определение фракционного резерва кровотока (Fractional Flow Reserve – FFR) и моментального резерва кровотока (Instant Wave-Free Ratio, iFR) [6]. Идентифицировать ишемию возможно при использовании неинвазивных тестов, таких как стресс-эхокардиография, магнитно-резонансная томография в состоянии стресса (МРТ), нагрузочная однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). При этом последние два метода сопряжены с ионизирующим излучением, а МРТ предполагает введение контрастного вещества.

С 2010 г. активно происходит разработка технологии определения FFR на основе модели коронарного дерева, полученной при выполнении КТКГ. В основе указанной технологии лежит численный метод Computational Fluid Dynamics Analysis (CFD), позволяющий моделировать физиологические процессы с учетом пространственных характеристик объекта [7]. В случае коронарных артерий

данный алгоритм позволяет установить значение фракционного резерва в каждой пространственной точке коронарного дерева. Хотя определение FFR по данным КТКГ еще не входит в рекомендации по диагностике ИБС, имеется большое число публикаций, посвященных изучению возможностей оценки ишемии миокарда данным методом. При этом в русскоязычном сегменте литературы отсутствуют обзоры, касающиеся использования численного моделирования коронарного кровотока.

Целью настоящего обзора является рассмотрение современных возможностей математического моделирования коронарного кровотока.

Поиск статей был проведен в базах данных PubMed, Web of Science, ScienceDirect, E-library без ограничений по дате публикации. При поиске источников литературы использовались следующие ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, фракционный резерв кровотока, ишемия миокарда, компьютерная томография, коронарный кровоток, математическое моделирование, ischemic heart disease, coronary artery disease, fractional flow reserve, myocardial ischemia computed tomography, coronary blood flow, mathematical modeling.

Всего для анализа были выбраны 107 работ (58 были исключены по причине несоответствия теме исследования или отсутствия информации по вопросам математического моделирования коронарных артерий). Последующий анализ включил в себя 47 работ, из них 38 оригинальных статей, 7 рандомизированных исследований и 2 обзора литературы.

История определения фракционного резерва кровотока

Оценка фракционного резерва кровотока – метод, используемый при коронарографии для измерения разницы давления в стенозированной коронарной артерии с целью определения ишемии миокарда. FFR определяется, как отношение давления дистальнее стеноза к давлению до (проксимальнее) стеноза (в аорте) на пике максимальной фармакологически индуцированной гиперемии. На сегодняшний день данный метод признан «золотым стандартом» в оценке гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий. При этом снижение значения FFR до 0,8 и ниже говорит о критическом влиянии выявленного сужения на кровоснабжение миокарда левого желудочка [8].

Одним из методов, который был использован для оценки точности показателя FFR как маркера ишемии миокарда, является сцинтиграфия сердца с макроагрегатами альбумина человеческой сыворотки крови (ММА) мечеными йодом ^{131}I (^{131}I -ММА). Метод заключается во введении радиофармацевтического препарата с ^{131}I -ММА непосредственно в левый желудочек и временной эмболиза-

ции капиллярного русла коронарных артерий. В работе Neumann M.A. et al. (1977 г.) [9] приведена полная справка о возможностях использования меченых макроагрегатов в кардиологии. Валидизация метода проводилась путем сопоставления результатов радиоизотопного исследования с данными прямого измерения кровотока при помощи электромагнитного трансдюсера в экспериментах на животных. В данном исследовании была показана тесная корреляционная взаимосвязь распределения микросфер и скорости кровотока [9].

В работе Pijls N.H. et al. [10] впервые была продемонстрирована прямая связь между коронарным давлением и скоростью кровотока. В исследовании предложен метод расчета показателя FFR, вычисляемого как отношение максимально достижимого кровотока в стенозированном сосуде к максимальному кровотоку в том же сосуде, но при отсутствии этого стеноза. Опыт был проведен на пяти собаках, которые были обследованы доплеровским эпикардальным датчиком скорости коронарного кровотока. В более позднем исследовании [11] было показано, что FFR, полученный из измерений давления, тесно коррелирует с резервом кровотока по данным ПЭТ с ^{15}O - H_2O . В 1996 г. Pijls N.H. et al. (1996 г.) [12] ввели в клиническую практику показатель FFR для определения наличия ишемии.

Предпосылки и история развития метода вычислительного гидродинамического анализа (Computational Fluid Dynamics Analysis, CFD)

Метод Computational Fluid Dynamics Analysis [13] подразумевает использование численных методов и алгоритмов для анализа потоков жидкостей и газов, состоящих в решении уравнений Навье–Стокса или уравнений Эйлера, методами конечных объемов, элементов, разностей и др. Уравнение Навье–Стокса применяется для потоков при наличии трения, а уравнение Эйлера – для потоков без трения и описывает модель течения среды.

Описание гидродинамики кровообращения в реальном физиологическом режиме функционирования с помощью уравнения Навье–Стокса в общем виде представляет нетривиальную задачу. Так, к 70-м годам XX века в нескольких фундаментальных работах были сформулированы основные принципы гидродинамики кровообращения [14, 15]. На основании этих работ было проведено большое количество теоретических и экспериментальных исследований потока крови в отдельных сегментах сердечно-сосудистой системы [16, 17]. Однако попытки применения алгоритмов CFD для описания гидродинамики кровообращения по сей день не позволяют построить экспериментально достоверные модели течения крови. Это связано с тем, что решения уравнений Навье–Стокса не стационарны и существенно зависят от началь-

ных и граничных условий. Кроме того, численное моделирование кровотока через артерии, которое бы полностью соответствовало клиническим данным, чрезвычайно затруднено из-за сложной анатомии коронарных сосудов, гибкости артериальной стенки, пульсирующего кровотока, переменного сосудистого сопротивления и неньютоновских свойств крови [18]. Тем не менее CFD представляется исключительным по эффективности и доступности инструментом для моделирования сложных транспортных явлений в медицине и биологии.

Современные математические модели и подходы математического моделирования кровотока

Для численного моделирования кровотока в сосудистом русле используют нульмерные (0D), одномерные (1D), двухмерные (2D) и трехмерные (3D) модели [19, 20]. Нульмерные модели при описании процесса кровообращения в целом учитывают переменные давления кровотока и объема внутри кровеносного сосуда, но лишь по времени. Такие осредненные математические модели кровотока устанавливают взаимосвязь между средними характерными значениями объемного кровотока, давления и объема крови во всем организме или его частях (компартаментах). В то время как более сложные модели учитывают изменение этих параметров в объеме сосуда. 0D-модели, или модели с сосредоточенными параметрами, основаны на аналогии системы кровообращения с эквивалентной электрической цепью [21].

При исследовании волновых процессов в кровеносной системе используются одномерные модели [22]. Ключевой особенностью 1D моделирования, по сравнению с подходом с сосредоточенными параметрами, является возможность учитывать явление распространения волн. 1D модель обладает значительной экономией вычислений по сравнению с моделированием полного трехмерного CFD, при этом фиксируя характеристики пульсовой волны, и осредненное по сечению давление в деформируемых сосудах. Движение крови в такой модели описывается системой нелинейных дифференциальных уравнений, представляющих собой осредненные по поперечному сечению сосуда уравнения неразрывности и Навье–Стокса [20].

Для детализированного описания кровотока используются 2D и 3D математические модели. Такие модели основаны на системе нелинейных уравнений в частных производных в трехмерных областях сложной формы. Реализация такого подхода требует построения трехмерной геометрической модели, соответствующей форме сосуда или участку сосудистого русла, с использованием методов сегментации медицинских изображений, полученных с помощью рентгеновской компьютерной или МРТ. Использование 3D и 2D моделей требует постанов-

ки точных граничных условий на границах, через которые происходит течение крови, задания реологических свойств крови, учета подвижности стенки сосудов, упругих свойств стенки, давления окружающих тканей. Все это делает использование моделей данного класса весьма сложным, трудоемким процессом, требующим достаточно большого количества вычислительных ресурсов [20, 23]. В настоящее время существует большое количество исследований, посвященных моделированию кровотока с использованием различных модальностей визуализации, что говорит об актуальности и развитии данного направления [7, 24].

Современные 2D и 3D модели описывают различные компоненты кровеносной системы [25, 26], позволяют детально рассмотреть кровоток в локальной области и помогают изучить многие эффекты, наблюдаемые при движении крови в рамках одного или нескольких соединенных между собой сосудов.

Компьютерное моделирование фракционного резерва кровотока

Существенный вклад в неинвазивную методику расчета FFR внесла американская компания HeartFlow (FFRCT, HeartFlow Inc., США), которая разработала первый алгоритм использования данных рутинной КТКГ для неинвазивного расчета FFR. Минимальными требованиями для вычисления FFR служат изображения коронарных артерий, выполненные на 64–срезовом компьютерном томографе. На этой основе строится трехмерная структура коронарных сосудов и расчетная сетка; на последней численно решаются трехмерные уравнения Навье–Стокса. Полученные данные показывают распределение скорости кровотока и давления вдоль коронарных сосудов. Состояние гиперемии моделируется путем модификации граничных условий: коронарный кровоток на входе и сопротивление на выходе корректируются, чтобы учесть предварительно рассчитанные эффекты вазодилататора. В результате получают значения рассчитанного по данным КТ-исследования фракционного резерва кровотока (FFRCT) для каждой артерии. При этом анализ производится на протяжении всего сосуда, что отличается от инвазивного измерения, при котором значения FFR получают для конкретного стеноза (или серии стенозов). Изначально на обработку данных затрачивалось около 24 часов, но совершенствование методики, автоматизация алгоритма и использование высокомоощных компьютеров позволили сократить время анализа до 1–4 часов.

При поддержке данной компании было проведено несколько многоцентровых исследований: DISCOVER – FLOW (Diagnosis of Ischemia – Causing Stenoses Obtained via Non-invasive Fractional Flow Reserve [27], NXT

(Diagnostic Accuracy of Fractional Flow Reserve from Anatomic CT Angiography) [28], DeFACTO (Diagnostic Accuracy of Fractional Flow Reserve from Anatomic CT Angiography) [29], в которых была показана высокая диагностическая точность определения FFRCT в сравнении с КТКГ и инвазивным измерением FFR (табл. 1).

Первое международное многоцентровое исследование DISCOVER-FLOW (2011 г.) [27] было направлено на изучение диагностической точности методики в сравнении с рутинной КТКГ. Исходно дизайн исследования предполагал только анализ по сосудам (сосудистым территориям) ввиду малого размера выборки. Диагностическая точность FFRCT (84%) превзошла КТКГ (59%). Показатели чувствительности и специфичности для FFRCT составили 88 и 82% соответственно, для КТКГ – 91 и 40% соответственно. В дальнейшем был проведен анализ и по пациентам, по данным которого показатели диагностической точности, чувствительности и специфичности для FFRCT составили: 87, 93, 82% соответственно, для КТКГ: 61, 94, 25% соответственно.

Сходный дизайн был использован в исследовании DeFACTO (2013 г.) [29] и подразумевал оценку диагностической точности FFRCT в сравнении с КТКГ и применением инвазивного определения FFR в качестве референсного стандарта. При анализе данных по пациентам в исследовании DeFACTO выявлена более высокая по сравнению с КТКГ, диагностическая значимость FFRCT с точки зрения диагностики стенозов КА, способных вызывать ишемию.

В исследовании NXT (2013 г.) впервые производилось сравнение точности FFRCT с КТКГ и инвазивной коронарографией. Также оценивали диагностическую значимость FFRCT в сравнении с инвазивным определением FFR в качестве референсного стандарта [28]. Более того в исследовании NXT впервые применялась обновленная версия программного обеспечения для построения 3D-модели коронарного кровотока, которая на данный момент является коммерчески доступной. Данная версия была одобрена Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) и Национальным институтом здравоохранения и совершенства медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE). В этом исследовании диагностическая точность при анализе по сосудам FFRCT была равна 86%, чувствительность – 84%, специфичность – 86%, данные показатели для КТКГ равны 65, 83, 60% соответственно. При анализе по пациентам точность составила: FFRCT (81%) и КТКГ (53%), чувствительность – FFRCT (86%) и КТКГ (94%), специфичность – FFRCT (79%) и КТКГ (34%).

В субанализе исследования PACIFIC (The Prospective Comparison of Cardiac PET/CT, SPECT/CT Perfusion

Imaging and CT Coronary Angiography With Invasive Coronary Angiography) сравнивались методики FFRCT, ПЭТ и однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ). FFRCT была выполнена для всех КТКГ данных из оригинального исследования [30]. В качестве метода сравнения были использованы данные инвазивного измерения FFR. Методика FFRCT продемонстрировала показатели чувствительности, специфичности и диагностической точности – 90, 86, 87%; для КТКГ эти значения составили – 68, 83, 79%; для ОФЭКТ – 42, 97, 82% и для ПЭТ – 81, 76, 80% соответственно.

Существует и иной алгоритм обработки данных КТКГ, предложенный компанией Siemens Healthcare (Германия) – cFFR, в котором для участка со стенозами вручную выстраивается трехмерная модель [31]. Данная технология позволяет определять расчетный показатель фракционного резерва кровотока с рабочей станции врача без стороннего анализа, а вычисление занимает от 30 минут до 2 часов [32].

Результаты крупного многоцентрового исследования Result From the MACHINE Consortium (Machine Learning Based CT Angiography Derived FFR: A Multi-Center Registry), в котором использовалось программное обеспечение cFFR v1.4 (Siemens Healthcare), продемонстрировало, что диагностическая точность метода в определении функционально значимых стенозов КА составила 78% (данный показатель для КТКГ равен – 58%). Участниками данного исследования стали пять медицинских центров, располагающихся в Европе, Азии и США; был включен 351 пациент (525 сосудов), в качестве референсного метода применяли инвазивное измерение FFR [33].

Альтернативный алгоритм 4D-CT-FFR компании Canon Medical System Corporation (Япония) основан на анализе изображений, полученных из 4 диастолических фаз сердечного цикла (от 70 до 100% интервала RR). Такой подход позволяет анализировать изменения объема аорты и коронарных сосудов во времени. Граничные условия давления и жесткость сосуда определяются с использованием иерархической модели Байеса из деформации поперечного сечения сосуда и формы поперечного сечения. Далее, на основании обработанных КТ-изображений, производится компьютерная симуляция анатомии коронарных сосудов и тока крови в них с последующим определением расчетного FFR [34].

Точность алгоритма 4D-CT-FFR была изучена в работе Ко В. S. et al. (2017), основанной на результатах обследования 42 пациентов [35]. При анализе по сосудам показатель чувствительности алгоритма оказался сходным с КТКГ – 78% против 79%, но продемонстрировал более высокую специфичность – 87% против 74% соответственно.

Таблица 1. Диагностическая значимость методики FFRCT в сравнении с инвазивным измерением FFR у пациентов с предполагаемой или подтвержденной ИБС

Исследование	Количество проанализированных сосудов	Тестируемый метод	Метод сравнения	Диагностическая точность, %	Чувствительность, %	Специфичность, %
DISCOVER-FLOW, 2011 г. (версия ПО – HeartFlow v1.1) [27]	159	FFRCT	Инвазивное определение FFR	84	88	82
		КТКГ		59	91	40
De-FACTO, 2013 г. (версия ПО – HeartFlow v1.1) [29]	408	FFRCT	Инвазивное определение FFR	73	80	61
		КТКГ		–	–	–
NTX, 2013 г. (версия ПО – HeartFlow v1.3) [28]	484	FFRCT	Инвазивное определение FFR	86	84	86
		КТКГ		65	83	60
PACIFIC [30]	612	FFRCT	Инвазивное определение FFR	87	90	86
		КТКГ		79	68	83
		ОФЭКТ		82	42	97
		ПЭТ		80	81	76
Result From the MACHINE Consortium (Machine Learning Based CT Angiography Derived FFR: A Multi-Center Registry) [35]	525	cFFR	Инвазивное определение FFR	78	81	76
		КТКГ		58	88	38
Ko B. S. et al. [35]	78	4D-CT-FFR	Инвазивное определение FFR	84	78	87
		КТКГ		78	79	74
Институт вычислительной математики РАН совместно с исследователями Сеченовского университета [38]	29	FFRCT	Инвазивное определение FFR	88	91	87

FFRCT – автоматизированный алгоритм неинвазивной оценки FFR при помощи построения одномерной математической модели; cFFR – алгоритм расчета фракционного резерва кровотока компании «Siemens Healthcare»; FFRCT – алгоритм компании «HeartFlow»; 4D-CT-FFR – алгоритм 4D-CT-FFR компании «Canon Medical System Corporation»; КТКГ – компьютерно-томографическая коронарография; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная томография; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография.

В России специалистами Института вычислительной математики РАН совместно с исследователями Сеченовского университета в 2015 г., впервые в мировой практике был предложен полностью автоматизированный алгоритм неинвазивной оценки FFR с использованием одномерной математической модели [36–38]. В работе [36] рассматриваются два индивидуальных случая с множественными стенозами коронарных артерий. Одномерная гемодинамическая модель строилась на основе данных КТ-ангиографии и компьютерной томографии, затем вычислялся персонализированный виртуальный FFR. Следует заметить, что данный метод оценки FFR не обеспечивает условия $FFR = 1,0$ при стенозе 0%, причиной этому служат граничные условия в узлах стыка, предполагающие перепады давления в бифуркациях.

Краткая информация об исследованиях информативности КТ определения FFR представлена в таблице 1.

Результаты численных экспериментов по расчету FFR позволяют оперативно провести персонализированную оценку значимости стеноза для принятия врачебного решения о стентировании пораженного участка сосуда. Коронарное стентирование является высокотехнологич-

ным методом лечения [39], однако проблема рестенозирования далека от своего решения [40]. На сегодняшний день не существует опубликованных данных для неинвазивного определения FFR по данным КТКГ при оценке рестеноза внутри стента или в случае шунтирования КА. Персонализированная геометрия основана на изображениях КТКГ, сделанных до реваскуляризации, и не учитывает анатомические изменения локальной кривизны из-за податливости сосуда к стенту или микрососудистого повреждения, возникающего во время процедуры чрескожного коронарного вмешательства.

Ограничения существующих исследований

В рассмотренных выше работах расчет FFR при помощи компьютерного моделирования, как правило, основывается на данных КТКГ, которые могут содержать артефакты, обусловленные движением пациента, нерегулярностью сердечного ритма, низким контрастом, кальцификацией коронарных артерий, наличием в окружающих тканях структур высокой плотности и т. д. Эти факторы могут ухудшать точность расчета FFR по причине невозможности точно различить границу стеноза и просвета артерии.

Так, в ретроспективном исследовании PACIFIC, для которого было отобрано 208 пациентов (612 сосудов), только 505 (83%) сосудов можно было оценить с помощью FFRCT. Для 17% сосудов от общего числа выполнить оценку не удалось, поскольку данные были недостаточно хорошего качества [30, 41]. Это говорит о том, что помимо ограничений, возникающих в математических моделях, большую роль в точности вычислений играет качество самого исследования (в частности, наличие артефактов). По результатам работы Leipsic J. et al. (2014 г.) [42], использование β -блокаторов и нитроглицерина перед выполнением КТКГ приводило к увеличению специфичности с 51 до 66% ($p=0,03$) и с 54 до 75% ($p=0,013$), соответственно, в определении расчетного FFR.

В недавно проведенном исследовании [43] приняли участие 314 пациентов (проанализировано 482 сосуда), его целью было изучение влияния выраженности показателя коронарного кальция на диагностическую эффективность cFFR, полученного на основе подхода машинного обучения, а не с использованием CDF. В результате было показано, что кальцификация коронарных сосудов отрицательно влияет на диагностическую эффективность cFFR. Кроме того, авторы отмечают, что выбор порогового значения стеноза $>70\%$ или 50% , оказывает влияние на специфичность cFFR, что также нужно учитывать при интерпретации результатов исследования.

Оценка точности многомерной математической модели представляет собой одну из методологических проблем в теории моделирования: учесть погрешности дискретизации и округления, возникающие в результате решения подобных комплексных задач и огромного количества вычислений практически невозможно. Кроме того, такие модели обладают повышенной чувствительностью к заданию начальных данных.

С другой стороны, к недостатку всех методик, применяемых непосредственно на месте получения КТ-изображений [алгоритмы компаний Siemens Healthcare (Германия) и Canon Medical System Corporation (Япония)], относится необходимость специалиста затрачивать дополнительное время на постобработку данных, что потенциально способно снизить количество исследований в единицу времени.

Перспективы

Накопленный в настоящее время опыт по использованию КТКГ для определения расчетного FFR стал основой для внесения данного метода (по технологии компании HeartFlow) в рекомендации Национального института здоровья и клинического совершенствования (NICE) Великобритании [44]. Согласно экономическим расчетам использование CTFFR у пациентов со стабильной ИБС позволит сэкономить до 391 фунта на одного па-

циента; суммарная экономия в год составит 9,4 миллиона фунтов за счет снижения частоты использования инвазивной коронарной ангиографии. По всей видимости, в ближайшие годы данная технология будет внедрена в клиническую практику в странах Европейского союза и США. Это позволяет ожидать влияния клинического применения данного исследования на тактику лечения и исходы ИБС. Правильное воспроизведение скорости кровотока по сосудистой сети предоставляет возможность моделировать распространение различных веществ в сердечно-сосудистой системе в целом и ее отделах, влияние этих веществ на гемодинамику, воспроизводить в вычислительном эксперименте перераспределение содержания кислорода в крови, лекарственных препаратов и др. [45–47].

В перспективе методы CFD могут быть использованы для прогнозирования изменений интракоронарной гемодинамики после реваскуляризации миокарда (стентирования и аорто-коронарного шунтирования). Более того, данный подход может быть использован для определения других показателей, отражающих коронарную физиологию, таких как скорость кровотока, резерв коронарного кровотока, напряжение сдвига и др. Эти сведения могут быть полезны и для оценки кровотока по коронарным шунтам.

Заключение

Анализ современной научно-технической литературы свидетельствует, что неинвазивная оценка FFR с применением математического моделирования является на сегодняшний день эффективным методом неинвазивной экспресс-диагностики. Численная модель гемодинамики позволяет расширить представление о физиологии сердечно-сосудистых заболеваний и дает возможность создавать более реалистичные виртуальные макеты коронарных артерий на основании неинвазивного метода мультиспиральной компьютерной томографии.

Важно отметить, что метод определения гемодинамической значимости стеноза артерии, адекватный клиническим условиям, позволит задавать определенные параметры персонально для каждого измерения. Это говорит о том, что возможно проводить персонализированный мониторинг изменений гемодинамики не только на диагностическом этапе, но и после оперативного вмешательства. В целом численное моделирование будет способствовать лучшему пониманию развития заболевания, его диагностики и лечения.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен

Статья поступила 05.11.2021

1. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *European Heart Journal*. 2020;41(1):12–85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz859
2. Schelbert HR. Anatomy and physiology of coronary blood flow. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2010;17(4):545–54. DOI: 10.1007/s12350-010-9255-x
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
4. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V., Boshchenko A.A., Ruda M.Ya., Akchurin R.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):201–50. [Russian: Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В., Бощенко А.А., Руда М.Я., Акчурин Р.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):201–50]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
5. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394
6. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M et al. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(3):213–24. DOI: 10.1056/NEJMoa0807611
7. Taylor CA, Fonte TA, Min JK. Computational Fluid Dynamics Applied to Cardiac Computed Tomography for Noninvasive Quantification of Fractional Flow Reserve: scientific basis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(22):2233–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.083
8. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal*. 2014;35(37):2541–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278
9. Heymann MA, Payne BD, Hoffman JIE, Rudolph AM. Blood flow measurements with radionuclide-labeled particles. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1977;20(1):55–79. DOI: 10.1016/S0033-0620(77)80005-4
10. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1993;87(4):1354–67. DOI: 10.1161/01.CIR.87.4.1354
11. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, Pijls NH, Sys SU, Bol A et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation*. 1994;89(3):1013–22. DOI: 10.1161/01.CIR.89.3.1013
12. Pijls NHJ, de Bruyne B, Peels K, van der Voort PH, Bonnier HJRM, Bartunek J et al. Measurement of Fractional Flow Reserve to Assess the Functional Severity of Coronary-Artery Stenoses. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(26):1703–8. DOI: 10.1056/NEJM199606273342604
13. Ferziger JH, Perić M. *Computational methods for fluid dynamics*. – Berlin Heidelberg: Springer;1997. – 364 p. ISBN 978-3-540-59434-5
14. Caro C, Pedley TJ, Schroter RC, Seed WA. *The mechanics of the circulation*. -Cambridge: Cambridge University Press;2012. - 523 p. ISBN 978-0-521-15177-1
15. Pedley TJ. *The Fluid Mechanics of Large Blood Vessels*. -Cambridge: Cambridge University Press;1980. - 464 p. ISBN 978-0-521-22626-4
16. Perktold K, Rappitsch G. Computer Simulation of Arterial Blood Flow. *Biological Flows*. 1995;83–114. DOI: 10.1007/978-1-4757-9471-7_6
17. Stephanoff KD, Pedley TJ, Lawrence CJ, Secomb TW. Fluid flow along a channel with an asymmetric oscillating constriction. *Nature*. 1983;305(5936):692–5. DOI: 10.1038/305692a0
18. Malota Z, Glowacki J, Sadowski W, Kostur M. Numerical analysis of the impact of flow rate, heart rate, vessel geometry, and degree of stenosis on coronary hemodynamic indices. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018;18(1):132. DOI: 10.1186/s12872-018-0865-6
19. Sharma P, Iu L, Xudong Zheng, Kamen A, Bernhardt D, Suciu C et al. A framework for personalization of coronary flow computations during rest and hyperemia. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2012;2012:6665–8. DOI: 10.1109/EMBC.2012.6347523
20. Simakov SS. Modern methods of mathematical modeling of blood flow using reduced order methods. *Computer Research and Modeling*. 2018;10(5):581–604. DOI: 10.20537/2076-7633-2018-10-5-581-604
21. Frolov S.V., Aliev N.E., Korobov A.A., Sindeev S.V. Approaches to zero-dimensional modeling of the cardiovascular system and their use in assessing cerebral circulation. *Bulletin of TuSU Technical science*. 2018;10:240–8. [Russian: Фролов С.В., Алиев Н.Э., Коробов А.А., Синдеев С.В. Подходы к нульмерному моделированию сердечно-сосудистой системы и их использование при оценке мозгового кровообращения. *Известия ТулГУ Технические науки*. 2018;10:240–8]
22. Duanmu Z, Chen W, Gao H, Yang X, Luo X, Hill NA. A One-Dimensional Hemodynamic Model of the Coronary Arterial Tree. *Frontiers in Physiology*. 2019;10:853. DOI: 10.3389/fphys.2019.00853
23. Lee J, Smith NP. The Multi-Scale Modelling of Coronary Blood Flow. *Annals of Biomedical Engineering*. 2012;40(11):2399–413. DOI: 10.1007/s10439-012-0583-7
24. Zhang J-M, Zhong L, Su B, Wan M, Yap JS, Tham JPL et al. Perspective on CFD studies of coronary artery disease lesions and hemodynamics: A review. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*. 2014;30(6):659–80. DOI: 10.1002/cnm.2625
25. Ojeda G, Galindo D, Cadena A, Percybrooks WS, Velez JC, Juan PTP. Two-Dimensional Simulation of Blood Flow in Thoracic Aorta. *ICBET'19: 2019 9th International Conference on Biomedical Engineering and Technology*. 2019. P. 153-159. DOI: 10.1145/3326172.3326206
26. Saveljic I, Nikolic D, Milosevic Z, Isailovic V, Nikolic M, Parodi O et al. 3D Modeling of Plaque Progression in the Human Coronary Artery. *Proceedings*. 2018;2:388. DOI: 10.3390/ICEM18-05213
27. Koo B-K, Erglis A, Doh J-H, Daniels DV, Jegere S, Kim H-S et al. Diagnosis of Ischemia-Causing Coronary Stenoses by Noninvasive Fractional Flow Reserve Computed From Coronary Computed Tomographic Angiograms. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(19):1989–97. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.066
28. Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, Seneviratne S, Ko BS, Ito H et al. Diagnostic Performance of Noninvasive Fractional Flow Reserve Derived From Coronary Computed Tomography Angiography in Suspected Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(12):1145–55. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.043
29. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo B-K, van Mieghem C et al. Diagnostic Accuracy of Fractional Flow Reserve From Anatomic CT Angiography. *JAMA*. 2012;308(12):1237–45. DOI: 10.1001/2012.jama.11274
30. Driessen RS, Danad I, Stuijfszand WJ, Raijmakers PG, Min JK, Leipsic JA et al. 1185Head-to-head comparison of FFR-CT against coronary CT angiography and myocardial perfusion imaging for the diagnosis of ischaemia. *European Heart Journal*. 2018;39(Suppl 1): 234–5. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy565.1185
31. De Geer J, Sandstedt M, Björkholm A, Alfredsson J, Janzon M, Engvall J et al. Software-based on-site estimation of fractional flow re-

- serve using standard coronary CT angiography data. *Acta Radiologica*. 2016;57(10):1186–92. DOI: 10.1177/0284185115622075
32. Tesche C, De Cecco CN, Baumann S, Renker M, McLaurin TW, Duguay TM et al. Coronary CT Angiography-derived Fractional Flow Reserve: Machine Learning Algorithm versus Computational Fluid Dynamics Modeling. *Radiology*. 2018;288(1):64–72. DOI: 10.1148/radiol.2018171291
33. Coenen A, Kim Y-H, Kruk M, Tesche C, De Geer J, Kurata A et al. Diagnostic Accuracy of a Machine-Learning Approach to Coronary Computed Tomographic Angiography-Based Fractional Flow Reserve: Result From the MACHINE Consortium. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(6):e007217. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007217
34. Kato M, Hirohata K, Kano A, Higashi S, Goryu A, Hongo T et al. Fast CT-FFR Analysis Method for the Coronary Artery Based on 4D-CT Image Analysis and Structural and Fluid Analysis. *ASME 2015 International Mechanical Engineering Congress and Exposition*. 2015;3:V003T03A023. DOI: 10.1115/IMECE2015-51124
35. Ko BS, Cameron JD, Munnur RK, Wong DTL, Fujisawa Y, Sakaguchi T et al. Noninvasive CT-Derived FFR Based on Structural and Fluid Analysis: A Comparison With Invasive FFR for Detection of Functionally Significant Stenosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(6):663–73. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.07.005
36. Gamilov TM, Kopylov PYu, Pryamonosov RA, Simakov SS. Virtual fractional flow reserve assessment in patient-specific coronary networks by 1D hemodynamic model. *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*. 2015;30(5):269–76. DOI: 10.1515/rnam-2015-0024
37. Vassilevski Y, Gamilov T, Kopylov P. Personalized computation of fractional flow reserve in case of two consecutive stenoses. *Proceedings of the VII European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering (ECCOMAS Congress 2016)*. 2016. P. 90–97. DOI: 10.7712/100016.1794.8793
38. Gognieva D.G., Gamilov T.M., Pryamonosov R.A., Vasilevsky Yu.V., Simakov S.S., Liang F. et al. Noninvasive assessment of the fractional reserve of coronary blood flow with a one-dimensional mathematical model. Preliminary results of the pilot study. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(3):60–8. [Russian: Гогниева Д.Г., Гамилов Т.М., Прямоносков Р.А., Василевский Ю.В., Симаков С.С., Лианг Ф. и др. Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока при помощи одномерной математической модели. Промежуточные результаты пилотного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(3):60–8]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-3-60-68
39. Garg S, Serruys PW. Coronary Stents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(10 Suppl):S1–42. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.06.007
40. Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-Stent Restenosis in the Drug-Eluting Stent Era. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(23):1897–907. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.07.028
41. Danad I, Raijmakers PG, Driessen RS, Leipsic J, Raju R, Naoum C et al. Comparison of Coronary CT Angiography, SPECT, PET, and Hybrid Imaging for Diagnosis of Ischemic Heart Disease Determined by Fractional Flow Reserve. *JAMA Cardiology*. 2017;2(10):1100–7. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.2471
42. Leipsic J, Yang T-H, Thompson A, Koo B-K, Mancini GBJ, Taylor C et al. CT Angiography (CTA) and Diagnostic Performance of Non-invasive Fractional Flow Reserve: Results From the Determination of Fractional Flow Reserve by Anatomic CTA (DeFACTO) Study. *American Journal of Roentgenology*. 2014;202(5):989–94. DOI: 10.2214/AJR.13.11441
43. Tesche C, Otani K, De Cecco CN, Coenen A, De Geer J, Kruk M et al. Influence of Coronary Calcium on Diagnostic Performance of Machine Learning CT-FFR. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(3):760–70. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.06.027
44. NICE. HeartFlow FFRCT for estimating fractional flow reserve from coronary CT angiography. *Medical technologies guidance [MTG32]*. 2017. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg32>
45. Belotserkovskiy O.M., Kholodov A.S. Some dynamic models of external respiration and blood circulation, taking into account their connectivity and transport of substances. In: *Computer models and the progress of medicine: a collection*. -M.: Nauka;2001. - P. 127–163. [Russian: Белоцерковский О.М., Холодов А.С. Некоторые динамические модели внешнего дыхания и кровообращения с учетом их связности и переноса веществ. В книге: Компьютерные модели и прогресс медицины. - М.: Наука, 2001. – С.127–163]. ISBN 978-5-02-008371-4
46. Kumar A, Varshney CL, Sharma GC. Computational technique for flow in blood vessels with porous effects. *Applied Mathematics and Mechanics*. 2005;26(1):63–72. DOI: 10.1007/BF02438366
47. Formaggia L, Lamponi D, Quarteroni A. One-dimensional models for blood flow in arteries. *Journal of Engineering Mathematics*. 2003;47(3/4):251–76. DOI: 10.1023/B:ENGI.0000007980.01347.29