

Гогниева Д. Г.<sup>1</sup>, Сыркин А. Л.<sup>1</sup>, Василевский Ю. В.<sup>1,2,3</sup>, Симаков С. С.<sup>1,2,3</sup>, Мелерзанов А. В.<sup>3,4</sup>, Fuyou Liang<sup>4</sup>, Ломоносова А. А.<sup>1</sup>, Быкова А. А.<sup>1</sup>, Ел Манаа Х. Э.<sup>1</sup>, Копылов Ф. Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУН «Институт вычислительной математики» РАН, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт» (государственный университет), Долгопрудный, Московская область, Россия

<sup>4</sup> Шанхайский университет транспорта, Шанхай, Китай

## НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА ФРАКЦИОННОГО РЕЗЕРВА КРОНАРНОГО КРОВОТОКА С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДИКИ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ключевые слова: неинвазивная оценка, фракционный резерв кровотока, математическое моделирование коронарного кровотока.

Ссылка для цитирования: Гогниева Д. Г., Сыркин А. Л., Василевский Ю. В., Симаков С. С., Мелерзанов А. В., Fuyou Liang, Ломоносова А. А., Быкова А. А., Ел Манаа Х. Э., Копылов Ф. Ю. Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока с применением методики математического моделирования у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2018;58(12):85–92.

### РЕЗЮМЕ

В настоящее время инвазивное измерение фракционного резерва кровотока (ФРК) является одной из основных методик, применяемых для выявления индуцированной ишемии миокарда. Специфичность инвазивного ФРК  $<0,75$  составляет 100%, а чувствительность ФРК  $>0,80$  – более 90%. Современные достижения в вычислительной гидродинамике и компьютерном моделировании позволяют рассчитать ФРК неинвазивно на основании данных компьютерной томографии – ангиографии коронарных артерий, выполненной по стандартному протоколу, в покое, без увеличения лучевой нагрузки, изменения протокола исследования и применения сосудорасширяющих препаратов. В обзоре рассматриваются результаты рандомизированных многоцентровых исследований DISCOVER, NXT, DEFACITO и PLATFORM, а также перспективная методика неинвазивной оценки ФРК, разработанная специалистами ФГБУН «Института вычислительной математики» Российской академии наук совместно со специалистами ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России.

Gognieva D. G.<sup>1</sup>, Syrkin A. L.<sup>1</sup>, Vassilevski Yu. V.<sup>1,2,3</sup>, Simakov S. S.<sup>1,2,3</sup>, Melerzanov A. V.<sup>3,4</sup>, Fuyou Liang<sup>4</sup>, Lomonosova A. A.<sup>1</sup>, Bykova A. A.<sup>1</sup>, El Manaa H. E.<sup>1</sup>, Kopylov Ph. Yu.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Institute of Numerical Mathematics, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia

<sup>4</sup> Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China

## NONINVASIVE ASSESSMENT OF FRACTIONAL FLOW RESERVE USING MATHEMATICAL MODELING OF CORONARY FLOW

Keywords: fractional flow reserve; coronary flow mathematical modeling.

For citation: Gognieva D. G., Syrkin A. L., Vassilevski Yu. V., Simakov S. S., Melerzanov A. V., Fuyou Liang, Lomonosova A. A., Bykova A. A., El Manaa H. E., Kopylov Ph. Yu. Noninvasive Assessment of Fractional Flow Reserve Using Mathematical Modeling of Coronary Flow. *Kardiologiia*. 2018;58(12):85–92.

### SUMMARY

Nowadays an invasive evaluation of fractional flow reserve (FFR) is one of the main methods used for detecting lesions that cause ischemia. Invasively obtained FFR  $<0.75$  has the specificity of 100%, and FFR  $>0.80$  has the sensitivity  $>90\%$ . Recent achievements in computational fluid dynamics and computer simulations allow noninvasive assessment of FFR using data obtained by CT angiography performed according to standard protocol at rest without additional radiation, modification of image acquisition protocols, or added medications for vasodilatation. The present review covers the results of the DISCOVER, the NXT, the DEFACITO

and the PLATFORM randomized multicenter studies as well as the prospects of using a noninvasive method for measuring FFR developed by specialists of the Institute of Numerical Mathematics in collaboration with specialists of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.

**В** настоящее время инвазивная коронарография (КГ) продолжает оставаться «золотым стандартом» в диагностике ишемической болезни сердца (ИБС). Однако данная методика позволяет оценивать гемодинамическую значимость атеросклеротического поражения лишь с анатомической точки зрения, нередко «на глаз», а результат исследования зачастую зависит от квалификации и опыта специалиста ангиографической лаборатории.

Недавно проведенные крупные исследования с применением методики функциональной оценки коронарного кровотока посредством измерения фракционного резерва кровотока (ФРК) FAME I, FAME II, DEFER показали невысокую корреляцию между ангиографической и физиологической тяжестью стенозов коронарных артерий (КА). В связи с этим применение только анатомического подхода может приводить к принятию неправильных клинических решений, увеличению частоты чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов с ангиографически значимыми стенозами, не вызывающими ишемию миокарда, что отрицательно влияет на клинический исход и увеличивает материальные затраты [1–5].

Согласно действующим рекомендациям по реваскуляризации миокарда, именно наличие индуцируемой ишемии должно быть определяющим при принятии решения о необходимости реваскуляризации.

Европейское общество кардиологов рекомендует выполнять измерение ФРК для определения значимости пограничных стенозов КА от 50 до 90%, в случае если неинвазивные функциональные пробы не проводились, или полученной при них информации недостаточно (класс I, уровень доказательности A) [6].

Американская ассоциация сердца рекомендует определение ФРК у всех пациентов с хронической формой ИБС (класс II, уровень доказательности A) [7].

В целом для верификации ишемии более широко применяются неинвазивные стресс-тесты – электрокардиографические пробы с физической нагрузкой, стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ), сцинтиграфия миокарда [6].

Ниже приведены данные, отражающие чувствительность и специфичность описанных методик: электрокардиографическая проба с физической нагрузкой: чувствительность 68%, специфичность 70% (трудно интерпретировать у пациентов с исходными изменениями электрокардиограммы; у пациентов, не способных достичь максимальной нагрузки, – малоинформативна; не позволяет точно оценить объем ишемии миокарда и точную локализацию стеноза, определяющего клиническую симптоматику;

прогностическая ценность пробы зависит от априорной вероятности заболевания) [8]; стресс-ЭхоКГ: чувствительность 75–87%, специфичность 74–80% (оценка изображений носит субъективный характер и в значительной степени зависит от квалификации и опыта специалиста; не позволяет оценить точную локализацию стеноза, определяющего клиническую симптоматику; при многососудистом поражении чувствительность методики возрастает) [8]; сцинтиграфия миокарда: чувствительность 90%, специфичность 74% (при многососудистом и многоуровневом поражении могут возникать трудности в интерпретации результатов, так как ишемия, вызванная стенозом более крупной артерии, может маскировать ишемию, вызванную поражением других КА, а при многоуровневом поражении невозможно судить о гемодинамической значимости каждого из стенозов в отдельности) [8].

Выбор конкретного метода на практике в большей степени зависит от материально-технической базы лечебно-профилактического учреждения и предпочтений лечащего врача [6].

### **Фракционный резерв коронарного кровотока**

«Золотым стандартом» оценки физиологической значимости стеноза КА является определение ФРК.

ФРК – это отношение максимально достижимого кровотока в участке миокарда при наличии стеноза в его питающей КА к нормальному максимально достижимому кровотоку в том же участке в гипотетической ситуации нормального тока крови по этой же артерии [1].

Данный показатель в норме равен 1, не зависит от кровотока в покое или изменения гемодинамических показателей, учитывает степень перфузии и наличие коллатералей, имеет четкий порог определения гемодинамической значимости стеноза – 0,75–0,80.

Специфичность для выявления индуцированной ишемии ФРК <0,75 составляет 100%, а чувствительность ФРК >0,80 – более 90%.

Исследование является инвазивным, выполняется в рентгеноперационной одномоментно с диагностической КГ с помощью проводника с датчиком давления на конце на высоте максимальной гиперемии. Эпикардальная гиперемия достигается введением изосорбида динитрата болюсно, для достижения микрососудистой гиперемии применяется аденозин, аденозин 5'-трифосфат (АТФ), папаверин [1]. Показатель рассчитывается по формуле:  $ФРК = Pd/Pa$  (рис. 1).

Данная методика имеет достаточно высокий уровень доказательности и широко применяется за рубежом.

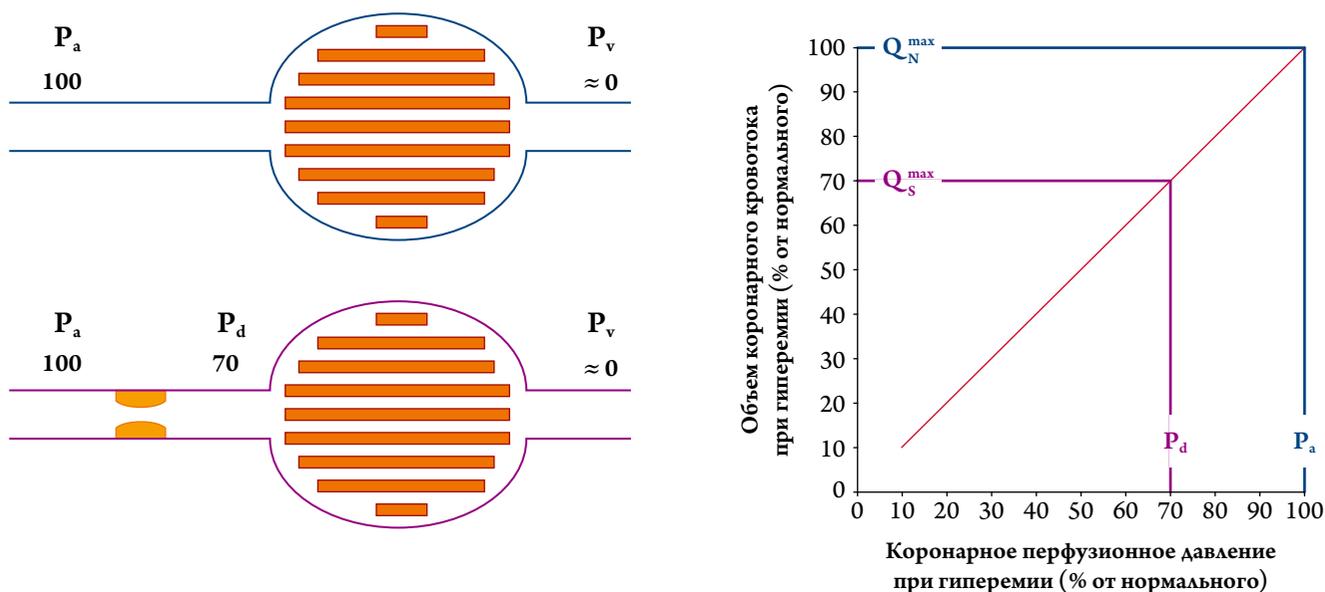


Рис. 1. Концепция инвазивного измерения фракционного резерва кровотока.

$P_a$  – аортальное давление;  $P_d$  – давление дистальнее стеноза;  $P_v$  – венозное давление;  $Q_n^{\max}$  – максимальный кровоток в норме;  $Q_s^{\max}$  – максимальный кровоток при наличии стеноза.

В России ее применение ограничено крупными клинико-диагностическими центрами, что, по всей видимости, связано с высокой стоимостью исследования.

### Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока

Современные достижения в вычислительной гидродинамике и компьютерном моделировании позволяют рассчитать ФРК неинвазивно (ФРКкт) на основании данных компьютерной томографии-ангиографии (КТ-АГ), выполненной по стандартному протоколу, в покое, без увеличения лучевой нагрузки, модификации протокола исследования и применения различных вазодилатирующих препаратов.

Кроме того, в отличие от большинства неинвазивных методик, направленных на выявление индуцированной ишемии, ФРКкт имеет достаточно хорошую воспроизводимость [9].

Математическая модель, с помощью которой выполняется компьютерное моделирование, основана на усредненных по поперечному сечению уравнениях Навье–Стокса, описывающих движение вязкой несжимаемой жидкости по сети трубок. При этом учитывается движение стенок трубок из-за их эластичности. При использовании модели кровообращения для коронарного русла дополнительно учитывается воздействие миокарда на стенки сосудов. На входе в сеть (корень аорты) ставятся граничные условия в виде зависимости объемного кровотока от времени, соответствующей сердечному выбросу [10–12]. Поскольку данные о сердечном выбросе не всегда точны или доступны, предложено проведение серии вычислительных экспериментов при одина-

ковой форме временной зависимости объемного кровотока, но при различной частоте сердечных сокращений (масштабирование по оси времени) и различных пиковых значениях временной зависимости (масштабирование по оси объемного кровотока) [13]. Это позволяет проводить расширенный вычислительный анализ ФРК в условиях физической нагрузки или стресса, что недоступно в клинических условиях. На выходе из венозной части сети устанавливаются условия постоянного давления. В областях артериовенозных соединений задается гидродинамическое сопротивление, обеспечивающее физиологически корректный артериовенозный градиент давления. Эластичность сосудов задается на основе данных пациента (возраст, употребление табака и алкоголя, тренированность и т.п.). Структура сосудистого русла воспроизводится с помощью оригинального алгоритма обработки данных КТ.

Более подробно с техническими особенностями построения модели можно ознакомиться в литературе [10–12].

### Анализ данных литературы

Несмотря на то что ФРКкт является относительно новой методикой, уже есть достаточная доказательная база ее высокой диагностической эффективности.

DISCOVER–FLOW (Diagnosis of Ischemia – Causing Coronary Stenoses by Noninvasive Fractional Flow Reserve Computed from Coronary Computed Tomographic Angiograms) стало первым многоцентровым проспективным рандомизированным исследованием, направленным на определение диагностической значимости методики ФРКкт в сравнении с инвазив-

ным измерением ФРК у пациентов с предполагаемой либо подтвержденной ИБС [14].

С октября 2009 г. по январь 2011 г. в исследование были включены 103 пациента с клиникой стабильной стенокардии, с возможной либо подтвержденной ИБС. Всем пациентам были выполнены КТ-АГ, инвазивная КГ и инвазивное определение ФРК.

В исследование включали пациентов старше 18 лет, имеющих стеноз крупных КА (диаметром более 2 мм) более 50%, по данным КТ-АГ. Исключали пациентов со следующими признаками: индивидуальная неспособность подписать информированное согласие, экстракардиальная патология с предполагаемой продолжительностью жизни менее 2 лет, беременность, аллергия на йодсодержащие контрастные вещества, уровень креатинина в сыворотке крови  $\geq 1,7$  мг/дл (150 мкмоль/л), клинически значимая аритмия, ЧСС  $\geq 100$  уд/мин, систолическое артериальное давление  $\leq 90$  мм рт. ст., противопоказания к применению  $\beta$ -адреноблокаторов, нитроглицерина или аденозина, перенесенная операция аортокоронарного шунтирования (АКШ), стенокардия IV функционального класса, данные КТ-АГ, не поддающиеся анализу.

После получения данных КТ-АГ независимая лаборатория проводила слепой анализ, в результате которого по диаметру просвета пораженных КА были выделены следующие группы: без поражения 0, с незначимым 1–49%, умеренным 50–69% и выраженным поражением >70%. Анатомически значимыми считались стенозы диаметром  $\geq 50\%$ .

Диагностическую КГ с инвазивным измерением ФРК выполняли по стандартному протоколу. Максимальная гиперемия при измерении ФРК достигалась при внутривенном (n=90) или интракоронарном (n=13) введении аденозина. Выполняли запись положения дистального датчика давления, чтобы в дальнейшем измерять ФРК из той же локализации. Физиологически значимыми принимали стенозы с индексом ФРК  $\leq 0,80$ .

Окончательный анализ и построение трехмерной компьютерной модели коронарного кровотока с вычислением ФРК производили специалисты независимой лаборатории, не участвовавшие в выполнении КТ-АГ, КГ и определении ФРК.

В 6 случаях измерение ФРК не было выполнено в связи с окклюзией исследуемого сосуда (стеноз 99%); из 159 сосудов, на которых исследование было выполнено, 7 не имели поражений (0), 20 имели поражения от 1 до 25%, 18 – от 26 до 50%, 47 – от 50 до 69% и 67 – от 70 до 98%.

При анализе данных по пациентам диагностическая значимость ФРК<sub>кт</sub> с точки зрения диагностики стенозов КА, способных вызывать ишемию, превышала показатели КТ-АГ: точность – 87% против 61%; чувствительность – 93% против 94%; специфичность – 82% против 25%; прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) – 85% против 58%, прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) – 91% против 80% соответственно (табл. 1).

При анализе данных по сосудам диагностическая значимость ФРК<sub>кт</sub> тоже превышала показатели КТ-АГ: точность – 84% против 59%; чувствительность – 88% против 91%; специфичность – 82% против 40%; ПЦПР – 74% против 47%, ПЦОР – 92% против 89% соответственно (см. табл. 1).

Кроме того, была выявлена статистически значимая корреляция между значениями ФРК<sub>кт</sub> и инвазивным ФРК в анализе как по пациентам, так и по сосудам ( $r=0,0717$ ;  $p<0,0001$  и  $r=0,678$ ;  $p>0,0001$ ).

Следует отметить, что в группе пациентов с пограничными стенозами 50–69% (всего 47 сосудов), верифицированными посредством КТ-АГ, лишь в 25,5% случаев подтвердилось наличие ишемии по данным инвазивного ФРК. В этой группе ФРК<sub>кт</sub> показал существенное увеличение точности, чувствительности, специфичности, ПЦПР и ПЦОР: 83%, 66,7%, 88,6%, 66,7% и 88,6% соответственно [9, 15].

Результаты анализа данных исследования DISCOVER в подгруппе из 60 пациентов (58% от общего числа) со стенозами от 40 до 69%, выявленными при КГ, были сопоставимы с результатами основного исследования в сравнении с КТ-АГ ФРК<sub>кт</sub> и показали преимущественный рост специфичности и ПЦПР. Кроме того, была выявлена статистически значимая корреляция значений ФРК<sub>кт</sub> и инвазивного ФРК ( $r=0,60$ ;  $p<0,001$ ). Следует отметить, что и ФРК<sub>кт</sub>, и инвазивный ФРК показали низкую корреляцию с данными о тяжести стенозов, полу-

Таблица 1. Результаты исследования DISCOVER

Показатель	Точность, %	Чувствительность, %	Специфичность, %	ПЦПР, %	ПЦОР, %
<b>По сосудам (n=159)</b>					
ФРК <sub>кт</sub> $\leq 0,80$	84 (78–90)	88 (77–95)	82 (73–89)	74 (62–84)	92 (85–97)
Стеноз по КТ-АГ >50%	59 (50–66)	91 (81–97)	40 (30–50)	47 (37–56)	89 (76–96)
<b>По пациентам (n=103)</b>					
ФРК <sub>кт</sub> $\leq 0,80$	87 (79–93)	93 (82–98)	82 (68–91)	85 (73–93)	91 (78–98)
Стеноз по КТ-АГ >50%	61 (51–71)	94 (85–99)	25 (13–39)	58 (47–68)	80 (52–96)

Здесь и в табл. 2, 3: ФРК<sub>кт</sub> – неинвазивное определение фракционного резерва кровотока по данным компьютерной томографии-ангиографии коронарных артерий; КТ-АГ – компьютерная томография-ангиография; ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата.

ченными посредством КГ ( $r = -0,38$ ;  $p < 0,0003$  и  $r = -0,43$ ;  $p < 0,0003$  соответственно) [16].

Основным выводом исследования стало то, что определение ФРК<sub>кт</sub> может применяться для выявления пациентов без гемодинамически значимых стенозов по данным общепринятых визуализирующих методик, но имеющих ишемию миокарда.

Нельзя не упомянуть также исследование J. K. Min и соавт.: Effect of image quality on diagnostic accuracy of noninvasive fractional flow reserve: results from the DISCOVER – FLOW study. Оно показало, что независимо от качества изображений, полученных при КТ-АГ, диагностическая значимость ФРК<sub>кт</sub> превосходила таковую при КТ-АГ [17]. Так, для изображений отличного и хорошего качества (по шкале Лайкерта 3–4 балла) чувствительность, специфичность, точность, отношение правдоподобия для положительного и отрицательного результатов диагностического исследования составили 85,2; 85,7 и 85,5%, 5,96 и 0,17 для ФРК<sub>кт</sub> и 92,6; 28,6 и 60%, 1,30 и 0,26 соответственно для стенозов  $\geq 50\%$  по данным КТ-АГ. Для удовлетворительных и плохих изображений (по шкале Лайкерта 0–2 балла) для ФРК<sub>кт</sub> те же показатели составили 92,6; 81 и 87,5%, 4,87 и 0,09, для КТ-АГ – 96,3; 23,8 и 64,4%, 1,26 и 0,16 соответственно.

Площадь под ROC-кривой для ФРК<sub>кт</sub> была значительно больше, чем для КТ-АГ. Так, для подгруппы с оценкой по шкале Лайкерта 3–4 балла она составила 0,912 против 0,707 ( $p = 0,0005$ ), менее 4 – 0,935 против 0,698 ( $p < 0,0001$ ) и от 0 до 2 баллов – 0,930 против 0,734 ( $p = 0,0364$ ). Более того, для изображений с артефактами, связанными с движением, кальцификацией, шумами и слабостью сигнала, площадь под ROC-кривой для ФРК<sub>кт</sub> значительно превышала таковую для КТ-АГ – 0,986 против 0,792 ( $p = 0,0087$ ) для артефактов движения, 0,900 против 0,700 ( $p = 0,0156$ ) для артефактов, связанных с кальцием, и 0,900 против 0,725 ( $p = 0,0076$ ) для артефактов, связанных со слабостью сигнала и шумами [17].

В многоцентровое исследование DEFACTO (DEtermination of Fractional flow reserve from Anatomic Computed Tomographic angiography) с октября 2010 г. по октябрь 2011 г. были включены 252 пациента с клиникой стабильной стенокардии и возможной либо подтвержденной ИБС [18]. Всем пациентам были выполнены КТ-АГ, инвазивная КГ и инвазивное определение ФРК. В качестве референсного стандарта, как и в исследовании DISCOVER, использовались значения ФРК, измерен-

ные инвазивно. Ишемия считалась доказанной при ФРК и ФРК<sub>кт</sub> 0,80 и менее, с анатомической точки зрения значимыми было принято считать стенозы 50% и более, диагностированные по КТ-АГ или КГ.

В исследование не включали пациентов, перенесших АКШ, имеющих стентированные КА с предполагаемым рестенозом внутри стента, с непереносимостью аденозина, предполагаемым или доказанным острым коронарным синдромом (ОКС), врожденными заболеваниями сердца, предшествующей имплантацией электрокардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора, перенесших протезирование клапанов сердца, имеющих клинически значимые аритмии, с уровнем креатинина в плазме крови более 1,5 мг/дл (130 мкмоль/л), имеющих аллергию на йодсодержащие контрастные вещества, а также беременных, пациентов с индексом массы тела более 35 кг/м<sup>2</sup>.

Как и в исследовании DISCOVER, при анализе данных по подгруппам пациентов выявлена высокая диагностическая значимость ФРК<sub>кт</sub> с точки зрения диагностики стенозов КА, способных вызывать ишемию, в сравнении с КТ-АГ: точность – 73% против 64%; чувствительность – 90% против 84%; специфичность – 54% против 42%; ПЦПР – 67% против 61%, ПЦОР – 84% против 72% соответственно (табл. 2).

За первичную конечную точку исследования была принята диагностическая точность ФРК<sub>кт</sub> в сочетании с КТ-АГ (как метод выявления ишемии) в сравнении с инвазивно измеренным ФРК в качестве референсного стандарта.

Как указывалось выше, диагностическая точность для ФРК<sub>кт</sub> составила 73% (при 95% доверительном интервале – ДИ от 67 до 78%), что не достигает предварительно определенной конечной точки. Несмотря на то что конечная точка достигнута не была, исследование все же демонстрирует преимущество ФРК<sub>кт</sub> в выявлении поражений, вызывающих ишемию (для КТ-АГ в отдельности диагностическая точность составила 64% при 95% ДИ 58–70). При сравнении ФРК<sub>кт</sub> и КТ-АГ (стенозы 50% и более) первый демонстрирует большую разрешающую способность – площадь под ROC-кривой 0,81 (95% ДИ 0,75–0,86) против 0,68 (95% ДИ 0,62–0,74), разница 0,13 (95% ДИ 0,06–0,20;  $p < 0,001$ ).

Следует отметить, что при анализе данных пациентов с пограничными стенозами от 30 до 70% диагностическая точность, чувствительность, ПЦОР и ПЦПР были выше

Таблица 2. Результаты исследования DEFACTO

Показатель	Точность, %	Чувствительность, %	Специфичность, %	ПЦПР, %	ПЦОР, %
<b>По пациентам (n=252)</b>					
ФРК <sub>кт</sub> $\leq 0,80$	73 (67–78)	90 (84–95)	54 (46–83)	67 (60–74)	84 (74–90)
Стеноз по КТ-АГ $> 50\%$	64 (58–70)	84 (77–90)	42 (34–51)	61 (53–67)	72 (61–81)

для ФРК<sub>кт</sub> в сравнении с КТ-АГ: 71% против 57%, 82% против 37%, 54% против 34%, 88% против 68% соответственно, специфичность была схожей – 66% для обоих исследований [15, 17, 18].

В проспективном многоцентровом исследовании NXT (The Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps) оценивали диагностическую значимость ФРК<sub>кт</sub> в сравнении с инвазивным ФРК в качестве референсного стандарта [19]. В этом исследовании впервые было использовано обновленное программное обеспечение для построения 3D-модели коронарного кровотока и впервые производилось сравнение точности ФРК<sub>кт</sub> как с КТ-АГ, так и с инвазивной КГ. С сентября 2012 г. по август 2013 г. в исследование были включены 254 пациента. Первые 100 пациентов были отобраны без учета тяжести стеноза КА, начиная с 101-го включались пациенты, имеющие как минимум 1 стеноз сосуда диаметром  $\geq 2$  мм, с сужением просвета от 30 до 90%. Критерии исключения: перенесенные в прошлом ЧКВ, АКШ, непереносимость  $\beta$ -адреноблокаторов, нитроглицерина или аденозина, предполагаемый ОКС, перенесенный инфаркт миокарда – ИМ (менее 30 дней до КТ-АГ или между КТ-АГ и КГ), индекс массы тела более 35 кг/м<sup>2</sup>.

Первичной конечной точкой исследования была диагностическая значимость ФРК<sub>кт</sub> (ФРК  $\leq 0,80$ ) в сравнении с КТ-АГ (стенозы более 50%) для выявления гемодинамически значимых стенозов (ФРК  $< 0,80$ ) у пациентов со стенозами КА от 30 до 90% по данным КТ-АГ, которая оценивалась по площади под ROC-кривой.

Вторичная конечная точка включала оценку диагностической точности, чувствительности, специфичности, ПЦПР и ПЦОР ФРК<sub>кт</sub> и КТ-АГ для всех пациентов, для пациентов с пограничными стенозами (от 30 до 70%), пососудистый анализ, сравнение диагностической точности ФРК<sub>кт</sub>, КТ-АГ и КГ с инвазивным ФРК как референсным стандартом.

Сравнение ФРК<sub>кт</sub> и ФРК было проведено на 484 сосудах, из них в 16 (3%) выявлена окклюзия и по умолчанию присвоен индекс ФРК 0,50.

При анализе данных пациентов площадь под ROC-кривой для ФРК<sub>кт</sub> составила 0,90 (95% ДИ 0,87–0,94). Для ФРК<sub>кт</sub> диагностическая точность, чувствительность, специфичность, ПЦПР, ПЦОР составили 81, 86, 79, 65% и 93% соответственно, для КТ АГ – 53, 94, 34, 40 и 92%, для КГ – 77, 64, 83, 63 и 83% соответственно.

При анализе данных по сосудам площадь под ROC-кривой для ФРК<sub>кт</sub> составила 0,93 (95% ДИ 0,91–0,95). Диагностическая точность, чувствительность, специфичность, ПЦПР и ПЦОР для ФРК<sub>кт</sub> составили 86, 84, 86, 61 и 95% соответственно, для КТ АГ – 65, 83, 60, 33 и 92%, для КГ – 82, 55, 90, 58 и 88% соответственно (табл. 3).

Для группы пациентов (235 человек) с пограничными стенозами (30–70%) данные показатели составили 80, 85, 79, 63 и 92% соответственно. Наблюдалась отчетливая корреляция ФРК<sub>кт</sub> с инвазивным ФРК –  $r = -0,82$ ;  $p < 0,001$  и  $r = -0,43$ ;  $p < 0,0003$  соответственно.

При повышении порога гемодинамической значимости стеноза, по данным КТ-АГ, до 70% происходило снижение чувствительности до 70% (95% ДИ 60–79) и повышение специфичности до 84% (95% ДИ 79–90), для КГ соответствующие значения были равны 35% (95% ДИ 25–46) и 100%.

У пациентов с индексом Агатстона более 400 точность, чувствительность и специфичность ФРК<sub>кт</sub> составили 75% (95% ДИ 62–84), 88% (95% ДИ 64–97), 69% (95% ДИ 54–81) против 44% (95% ДИ 31–56), 94% (95% ДИ 79–100), 23% (95% ДИ 11–37) для КТ-АГ соответственно [14, 19].

Многоцентровое проспективное исследование PLATFORM (Prospective Longitudinal Trial of FFR<sub>ct</sub>: Outcome and Resource Impacts) продолжается в настоящее время, доступны лишь предварительные результаты [20].

Основной задачей исследования является оценка клинической и экономической эффективности, а также качества жизни (КЖ) пациентов при применении клинического подхода, основанного на ФРК<sub>кт</sub>, в сравнении со стандартной диагностической тактикой (группа инвазивной диагностики и группа неинвазивной диагностики).

Таблица 3. Результаты исследования NXT

Показатель	Точность, %	Чувствительность, %	Специфичность, %	ПЦПР, %	ПЦОР, %
<b>По сосудам (n=484)</b>					
ФРК <sub>кт</sub> $< 0,80$	86 (83–89)	84 (75–89)	86 (82–89)	61 (53–69)	95 (93–97)
Стеноз по КТ-АГ $> 50\%$	65 (61–69)	83 (74–89)	60 (56–65)	33 (27–39)	92 (88–95)
КГ $\leq 50\%$	82 (79–86)	55 (45–65)	90 (86–93)	58 (48–68)	88 (85–92)
<b>По пациентам (n=251)</b>					
ФРК <sub>кт</sub> $\leq 0,80$	81 (76–85)	86 (77–92)	79 (72–84)	65 (56–74)	93 (87–96)
Стеноз по КТ-АГ $> 50\%$	53 (47–57)	94 (86–97)	34 (27–41)	40 (33–47)	92 (83–97)
КГ $> 50\%$	77 (71–82)	64 (53–74)	83 (77–88)	63 (52–73)	83 (77–89)

КГ – коронарография.

В исследование были включены 584 пациента, предварительная оценка производилась через 12 мес. Была выделена группа неинвазивной диагностики ( $n=204$ ), из них 100 пациентам проводилось стресс-тестирование и 104 – КТ-АГ с последующим определением ФРКкт, и группа инвазивной диагностики ( $n=380$ ), из них 187 выполнялась диагностическая КГ, а 193 – КТ-АГ с последующим определением ФРКкт.

Средний возраст пациентов был 60,9 года, 40% составляли женщины. Средняя предтестовая вероятность значимой ИБС составляла  $49\pm 17\%$ .

Были выделены следующие конечные точки: частота клинически значимых сердечно-сосудистых событий (смерть от всех причин, ИМ, внеплановая госпитализация по поводу боли в грудной клетке с последующей экстренной реваскуляризацией).

За год наблюдения 2 клинически значимых осложнения развились в группе инвазивной диагностики с применением ФРКкт, оба в пределах 90 дней (1 ИМ во время процедуры, 1 экстренная реваскуляризация во время ожидания операции АКШ). Важно отметить, что среди 117 пациентов, которым КГ была отменена на основании данных ФРКкт, клинически значимых ССО не наблюдалось. Из них только 4 пациентам в дальнейшем все же была выполнена КГ, у 3 – гемодинамически значимых стенозов КА выявлено не было, у 1 пациента выполнено ЧКВ по поводу поражения огибающей ветви (в начале исследования стеноз 50–70% по данным КТ-АГ, ФРКкт=0,88), которое за 9 мес наблюдения прогрессировало в окклюзию.

В группе инвазивной диагностики с применением только КГ отмечено 2 клинически значимых осложнения (первое – смерть от неясной причины, второе – нефатальный ИМ во время операции на сердце). Шестерым из тех, кому КГ выполнялась первично, в течение последующих 9 мес потребовалось выполнение повторной КГ, включая 2 повторных ЧКВ.

В группе стандартной неинвазивной диагностики с применением ФРКкт КТ-АГ была выполнена всем пациентам, для 67 (64%) из них был получен ФРКкт, а проанализирован у 60 (58%) пациентов. Из них КГ в дальнейшем была выполнена у 19 пациентов, а реваскуляризация – у 10, в группе неинвазивной диагностики без ФРКкт данные показатели составили 12 и 5 соответственно. При последующем анализе данных было выявлено, что в группе неинвазивной диагностики с применением ФРКкт в 12,5% случаев КГ выполнялась без гемодинамически значимых стенозов, в группе без применения ФРКкт данный показатель составил 6%.

В группе стандартной неинвазивной диагностики за период наблюдения выявлено одно клинически значимое осложнение (нефатальный ИМ), в группе ФРКкт контроля клинически значимых ССО не наблюдалось.

Кроме того, в группе стандартной неинвазивной диагностики было выполнено 10 повторных КГ и 3 новые реваскуляризации (2 ЧКВ и 1 АКШ).

С экономической точки зрения, средние затраты в группе инвазивного контроля с применением ФРКкт были ниже на 33%, чем в группе КГ (без ФРКкт контроля), однако были сопоставимы с расходами в группе неинвазивной диагностики.

Для оценки КЖ применялись шкалы SAQ, EQ-5D и VAS. В группе инвазивной диагностики отмечалось улучшение КЖ в сравнении с исходным, однако преимущество в группе с применением ФРКкт отсутствовало. В группе неинвазивной диагностики отмечалось улучшение КЖ в сравнении с исходным; лучшие результаты наблюдались в группе с применением ФРКкт (по данным EQ-5D), однако по данным SAQ и VAS различий не выявлено [19, 20].

В связи с относительной новизной и малой изученностью, отсутствием соответствующей материальной базы в виде необходимого программного обеспечения и обученных, квалифицированных кадров, неинвазивная методика определения ФРКкт в России практически не применяется.

В настоящее время специалистами ФГБУН «Институт вычислительной математики» РАН совместно со специалистами ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России разработана программа, позволяющая неинвазивно оценивать ФРК, используя данные КТ-АГ сосудов сердца, путем построения одномерной математической модели. Технические особенности описаны в разделе «Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока». Более подробно с особенностями построения модели можно ознакомиться в перечисленных источниках [10–13, 21–23].

Методика была клинически апробирована и показала хорошие результаты, однако для внедрения в широкую клиническую практику необходимы дальнейшие исследования, направленные на оценку диагностической точности, чувствительности и специфичности описанного подхода на большей когорте пациентов [10].

В целом на основании приведенных исследований можно сделать вывод, что применение КТ-АГ с последующим определением ФРКкт в качестве альтернативной диагностической стратегии у пациентов, которым планируется инвазивная КГ, ассоциировано со значительным уменьшением числа необоснованных инвазивных диагностических вмешательств (КГ), снижением частоты неблагоприятных клинических исходов, улучшением КЖ пациентов и значительным снижением материальных затрат на здравоохранение, особенно у пациентов, имеющих пограничные стенозы КА.

*Работа частично поддержана грантом РФФИ 17-51-53160.*

**Information about the author:**

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Gognieva Daria G. – post-graduate student.

E-mail: dashkagog@mail.ru

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

- Mironov V.M., Merkulov E.V., Samko A.N. Assessment of fractional coronary blood flow reserve. *Kardiologiya* 2012; 8; 66–71. Russian (Миронов В.М., Меркулов Е.В., Самко А.Н. Оценка фракционного резерва коронарного кровотока. *Кардиология* 2012;8 (8):66-71).
- Kopylov F.Yu., Bykova A.A., Vasilevsky Yu.V., Simakov S.S. Role of measurement of fractional flow reserve in coronary artery atherosclerosis. *Therapeutic archive* 2015;87(9):106–113. Russian (Копылов Ф.Ю., Быкова А.А., Василевский Ю.В., Симаков С.С. Роль измерения фракционированного резерва кровотока при атеросклерозе коронарных артерий. *Терапевтический архив* 2015;87 (9):106–113).
- Pijls N.H., van Schaardenburgh P., Manoharan G. et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49: 105–2111. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.01.087>.
- Pijls N.H., Fearon W.F., Tonino P.A. et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:177–184. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.04.012>.
- Tonino P.A., Fearon W.F., De Bruyne B. et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2816–2821.
- Wijns W., Kolh P., Danchin N. et al. 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). *Eur Heart J* 2010;31:2501–2555. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.repec.2011.11.010>.
- Patel M.R., Dehmer G.J., Hirshfeld J.W. et al. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology: Endorsed by the American Society of Echocardiography, the Heart Failure Society of America, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *Circulation* 2009;119:1330–1352.
- Griffin B.P., Topol E.J. *Cardiology. Moscow: Praktika Publishing House* 2004;809–852p. Russian (Гриффин Б., Тополь Э. *Кардиология. Москва: Издательство «Практика»* 2004;809–852с).
- Gaur S., Bezerra H.G., Christiansen E.H. et al. Reproducibility of Invasively Measured and Non-Invasively Computed Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol* 2014;63 (12):1016–1097. Russian (Гамилов Т.М., Копылов Ф.Ю., Прямоносов Р.А., Симаков С.С. Оценка виртуального дробного потока в специфичных для пациента коронарных артерий по 1-й гемодинамической модели. *Российский J Численный анализ и математическое моделирование*
- Gamilov T.M., Kopylov Ph. Yu., Pryanonosov R.A., Simakov S.S. Virtual fractional flow reserve assessment in patient-specific coronary networks by 1D hemodynamic model. *Russian J Numerical Analysis and Mathematical Modelling* 2015;30 (5):269–276.
- Vassilevski Yu., Gamilov T., Kopylov Ph. Personalized computation of fractional flow reserve in case of two consecutive stenoses. In: *Proceedings of VII European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering* (M. Papadrakakis, V. Papadopoulos, G. Stefanou, V. Plevris ets.) Crete Island, Greece, 5–10 June 2016.
- Simakov S.S., Gamilov T.M., Kopylov F.Yu., Vasilevsky Yu.V. Evaluation of hemodynamic significance of stenosis in multiple involvement of the coronary vessels by mathematical simulation. *Bulletin of experimental biology and medicine* 2016;162(7):128–132. Russian (Симаков С.С., Гамилов Т.М., Копылов Ф.Ю., Василевский Ю.В. Оценка гемодинамической значимости стеноза при множественном поражении коронарных сосудов с помощью математического моделирования. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2016;162 (7):128–132).
- Gamilov T., Kopylov Ph., Simakov S. In: *Numerical Mathematics and Advanced Applications – ENUMATH 2015* (Bülent Karasözen, Murat Manguoglu, Münevver Tezer-Sezgin, Serdar Göktepe, Ömür Ugur eds.). *Lecture Notes in Computational Science and Engineering*, Springer, 2016.
- Bon-Kwon Koo, Andrejs Erglis, Joon-Hyung Doh 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;19:1889–1997.
- Hultena E., Ahmadi A., Blankstein R. CT Assessment of Myocardial Perfusion and Fractional Flow Reserve. Elsevier Inc. *Progress in cardiovascular diseases*. 2015 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpcad.2015.03.003>)
- James K. Min, Bon-Kwon Koo, Andrejs Erglis et al. Usefulness of Noninvasive Fractional Flow Reserve Computed from Coronary Computed Tomographic Angiograms for Intermediate Stenoses Confirmed by Quantitative Coronary Angiography. Elsevier Inc 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.05.033> (971–976).
- Grunau G.L., Min J.K., Leipsic J. Modeling of Fractional Flow Reserve Based on Coronary CT Angiography. *Cur Cardiol Reports* 2013. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11886-012-0336-0>.
- Min J.K., Leipsic J., Pencina M.J. et al. Diagnostic Accuracy of Fractional Flow Reserve from Anatomic CT Angiography. *JAMA* 2012;12:1237–1245.
- Nørgaard B.L., 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;12:1145–1155.
- Douglas P.S., 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;5:435–445.
- Boileau E., Nithiarasu P. One-Dimensional Modelling of the Coronary Circulation. Application to Noninvasive Quantification of Fractional Flow Reserve (FFR). *Computational and Experimental Biomedical Sciences: Methods and Applications* 2015; 137–155.
- Morris P.D., van de Vosse F.N., Lawford P.V. et al. “Virtual” (computed) fractional flow reserve. Current challenges and limitations. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2015;8:1009–1017.
- Kim H.J., Vignon-Clementel I.E., Coogan J.S. et al. Patient-Specific Modeling of Blood Flow and Pressure in Human Coronary Arteries. *Ann Biomed Engineering* 2010;10:3195–3209.

Поступила 10.07.18 (Received 10.07.18)