

На правах рукописи

Гогниева Дарья Геннадиевна

**НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА ФРАКЦИОННОГО РЕЗЕРВА КРОНАРНОГО
КРОВОТОКА ПРИ ПОМОЩИ ОДНОМЕРНОЙ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ У
ПАЦИЕНТОВ С ИБС**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских
наук

Москва 2020

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Копылов Филипп Юрьевич

Официальные оппоненты:

Мацкеплишвили Симон Теймуразович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» Минобрнауки России, Медицинский научно-образовательный центр, заместитель директора

Явелов Игорь Семенович, доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, отдел фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, руководитель отдела

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «9» февраля 2021 г. в «12:00» часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, строение 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар 37/1 и на сайте организации: <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент



Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

«Золотым стандартом» диагностики ишемической болезни сердца по-прежнему остается инвазивная коронароангиография, она позволяет оценить гемодинамическую значимость стенотического поражения с анатомической точки зрения и принять решение о необходимости реваскуляризации миокарда. Однако недавно проведенные исследования FAME I, FAME II, DEFER, в которых помимо анатомической оценки производилась также функциональная посредством инвазивного определения фракционного резерва кровотока, показали, что достаточно часто анатомическая тяжесть стенозов не коррелирует с их функциональной значимостью. Именно поэтому, согласно действующим рекомендациям при принятии решения о дальнейшей тактике и необходимости реваскуляризации миокарда, решающим фактором должно быть наличие или отсутствие индуцируемой ишемии миокарда.

«Золотым стандартом» оценки физиологической значимости стеноза коронарной артерии является инвазивное определение фракционного резерва кровотока (ФРК). Современные достижения в вычислительной гидродинамике и компьютерном моделировании позволяют рассчитать ФРК неинвазивно на основании данных, полученных из коронарной КТ-ангиографии, выполненной по стандартному протоколу, в покое, без увеличения лучевой нагрузки, модификации протокола исследования и применения различных вазодилатирующих препаратов. Вышеописанные методики имеют достаточно высокий уровень доказательности и широко применяются за рубежом. В России применение методики инвазивного измерения ФРК ограничено крупными клинико-диагностическими центрами. Что касается неинвазивного определения ФРК, подобные исследования в нашей стране ранее не проводились.

На базе ФГБУН «Институт вычислительной математики им. Г.М. Марчука Российской академии наук» совместно со специалистами ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова была разработана программа «КТ ФРКрас 1-D» (CT FFRc 1-D), позволяющая неинвазивно оценивать ФРК, используя данные рутинной КТ-ангиографии сосудов сердца. Внедрению в клиническую практику препятствует отсутствие исследований, направленных на оценку диагностической эффективности модели.

Актуальность исследования неоспорима, предложенная методика может стать достойной неинвазивной альтернативой общепринятым алгоритмам диагностики ИБС, она позволит вывести диагностику ИБС на новый уровень, что в свою очередь закономерно приведет к улучшению клинических исходов заболевания и снижению затрат на здравоохранение.

Цель исследования

Целью работы является определение эффективности методики неинвазивной оценки фракционного резерва коронарного кровотока при помощи одномерной математической модели у пациентов с ИБС.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность методики «КТФРКрас 1-D» (СТ FFRc 1-D) и ее возможности для применения в клинической практике.
2. Сравнить диагностическую эффективность КТ КА, выполняемой по стандартному протоколу, с диагностической эффективностью методики «КТФРКрас 1-D» (СТ FFRc 1-D).
3. Сравнить диагностическую эффективность методики «КТФРКрас 1-D» (СТ FFRc 1-D), основанной на построении одномерной математической модели, с диагностической эффективностью методики СТ FFR, основанной на построении трехмерной математической модели.
4. Определить факторы, способные повлиять на точность результатов методики «КТФРКрас 1-D» (СТ FFRc 1-D).

Научная новизна исследования

Впервые в России планируется проведение пилотного исследования, направленного на определение диагностической эффективности автоматизированной методики неинвазивного расчета ФРК при помощи одномерной математической модели, предложенной отечественными учеными.

Практическая значимость работы

Предложенная методика может применяться в отделениях кардиологии и эндоваскулярной хирургии с целью выявления пациентов, которым не показано чрескожное коронарное вмешательство и стентирование, и стать достойной неинвазивной альтернативой инвазивному измерению фракционного резерва кровотока.

Положения, выносимые на защиту

1. Диагностический алгоритм, основанный на применении методики «КТ ФРКрас 1-D» (СТ FFRc 1-D) является эффективной и безопасной альтернативой инвазивному измерению ФРК и позволяет неинвазивно получать данные как об анатомических особенностях коронарного русла, локализации и степени выраженности стенозов, так и об их функциональной значимости.

2. Диагностический алгоритм, основанный на применении методики «КТ ФРКрас 1-D» (СТ FFRc 1-D) у пациентов с ИБС способен повысить диагностическую эффективность КТ КА, выполняемой по стандартному протоколу.
3. Диагностическая эффективность методики СТ FFR, основанной на построении трехмерной математической модели, превосходит диагностическую эффективность методики «КТ ФРКрас 1-D» (СТ FFRc 1-D), основанной на построении одномерной математической модели, однако последняя значительно проще для практического применения и менее затратна по времени.
4. Факторами, влияющими на эффективность методики у пациентов с ИБС являются: индекс кальцинации коронарных артерий более 400 ед., многососудистое поражение, перенесенный инфаркт миокарда с наличием зон акинеза и гипокинеза по данным ЭхоКГ.

Степень достоверности и апробация результатов

Несмотря на то, что окончательная выборка пациентов была ограничена по количеству (31 человек), благодаря использованию тщательно подобранных методов медицинской статистики автору удалось получить достоверные результаты.

Апробация диссертации состоялась на научно-методическом заседании кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), дата апробации – 27 июля 2020 года, протокол научно-методического заседания кафедры №7.

Личный вклад автора

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Гогниевой Д.Г., получены ею самостоятельно на базе УКБ №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского.

Личный вклад автора заключается в постановке цели и задач исследования, разработке методологии и дизайна, осуществлении практической части исследования на всех его этапах, статистической обработке полученных результатов, формировании выводов и практических рекомендаций.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования «Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока при помощи одномерной математической модели у пациентов с ИБС» используются в лечебно-диагностическом процессе на базе клиники управления здоровьем при Университетской Клинической Больнице №1 и образовательном процессе на базе кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.05 – кардиология. Согласно формуле данной специальности, решается вопрос, связанный с патологией сердечно-сосудистой системы – ишемической болезнью сердца. Работа выполнена в соответствии с пунктами паспорта специальности ВАК: 3 – заболевания коронарных артерий сердца, 6 – атеросклероз.

Публикации

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в 7 печатных работах, в том числе в 6 статьях в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, и одной статье в иностранном журнале, индексируемом в Web of Science. Все в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и индексируемых в международных базах цитирования.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех стандартных глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов), выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и условных обозначений, а также списка литературы. Диссертация написана на русском языке в объеме 145 страниц, иллюстрирована 7 таблицами и 28 рисунками. В списке литературы указано 134 источника: 9 отечественных и 125 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Данное одноцентровое интервенционное пилотное исследование включало два этапа: ретроспективный и проспективный. Ретроспективный этап (первая группа) заключался в анализе уже имевшихся данных компьютерной томографии-ангиографии 16 пациентов,

которым исследование выполнялось на 64-срезовом мультиспиральном компьютерном томографе с последующим инвазивным измерением ФРК. Кроме того, для данной группы производилось сравнение полученных показателей с результатами имеющихся значений FFRCT по алгоритму HeartFlow.

Проспективный этап (вторая группа) выполнялся на базе клиники кардиологии Университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. Пациентам, включенным проспективно, выполнялась компьютерная томография коронарных артерий на 640-срезовом мультиспиральном томографе по стандартному протоколу.

Для последующей обработки и построения математической модели с вычислением показателя ФРК данные всех пациентов (проспективные и ретроспективные) были переданы на обработку в лабораторию математического моделирования в биомедицине Сеченовского Университета. Расчет неинвазивного ФРК выполнялся заслепленно, специалистам лаборатории математического моделирования не были доступны данные инвазивного измерения.

Присутствие ишемии подтверждалось при наличии хотя бы одного стеноза крупной коронарной артерии, для которого ФРК оказывался менее 0,80. Аналогично ишемия исключалась, если ни один из стенозов не соответствовал ФРК менее 0,80. Гемодинамически значимыми по данным КТ КА считались стенозы не менее 50%.

В качестве референсного стандарта выполнялось инвазивное измерение ФРК. Время от выполнения КТ-ангиографического исследования до госпитализации пациента в рентгенохирургическое отделение не превышало срока в 2 месяца. При выявлении функционально значимых стенозов ($\text{ФРК} < 0,80$) пациентам выполнялась операция стентирования коронарной артерии стентами с лекарственным покрытием.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1. Дизайн исследования.

Клиническая характеристика больных

На проспективном этапе в исследование было включено 64 пациента.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст от 18 лет до 85 лет;
2. Наличие клиники стенокардии напряжения II-III функционального класса либо наличие безболевого ишемии миокарда по данным СМЭКГ/ЭКГ;
3. Положительный, сомнительный, неинформативный результат теста с физической нагрузкой либо наличие у пациента противопоказаний к его выполнению.

Критерии невключения в исследование:

1. Операции на сердце в анамнезе (АКШ, протезирование клапанов сердца и т. д.);
2. Нарушения ритма сердца (длительно персистирующая форма фибрилляции предсердий, частая желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная желудочковая тахикардия, АВУРТ, ВПВ синдром);
3. Недостаточность кровообращения III-IV ФК по NYHA;
4. Острый коронарный синдром;
5. Наличие фрагментированного или флотирующего тромба в просвете артерий менее 3 месяцев с момента перенесенного нарушения мозгового кровообращения;
6. Почечная недостаточность с уровнем креатинина более 150 мкмоль/л;
7. Индекс массы тела 35 кг/м² и более;
8. Аллергия на йодсодержащие контрастные вещества, непереносимость β -адреноблокаторов и нитропрепаратов;
9. Психические заболевания;
10. Беременность;
11. Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний с ожидаемой продолжительностью жизни менее 2 лет.

Критерии исключения из исследования:

1. Нежелание больного продолжать участие в исследовании;
2. Индекс Агатстона более 1500 ед.;
3. Беременность (возникшая после включения в исследование);

4. Аллергия на йодсодержащие контрастные вещества, непереносимость β -адреноблокаторов и нитропрепаратов (выявленные после включения в исследование);
5. Отсутствие признаков атеросклеротического поражения коронарных артерий либо выявление поражений, не соответствующих дизайну исследования (менее 30% и более 90% по данным КТ-ангиографического исследования/коронароангиографии);
6. КТ-изображения низкого качества, не пригодные для анализа.

В первую группу было включено 13 человек, во вторую набрано 18 человек. Общая группа составила 31 человек (рис. 2).



Рисунок 2. Пациенты, включенные и исключенные из исследования. Краткое обоснование.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. А. Характеристика пациентов, включенных в ретроспективный этап исследования (n = 13); В. Характеристика пациентов, включенных в проспективный этап исследования (n = 18); С. Общая характеристика всех пациентов (n = 31). Среднее $\pm$ стандартное отклонение или частота (%).

Параметр	А. Ретроспективная группа (n=13)	В. Проспективная группа (n=18)	С. Общая группа (n=31)
Возраст, лет	61,07 $\pm$ 9,70	65,44 $\pm$ 2,14	63,61 $\pm$ 1,65
Мужчины, n (%)	9 (69)	12 (66,67)	22 (70,97)
Рост, см	170,00 $\pm$ 2,14	171,33 $\pm$ 2,33	170,74 $\pm$ 1,52

Вес, кг	86,69±2,64	77,89±2,91	81,58±2,05
Индекс массы тела, кг/м ²	30,02±0,83	26,64±1,02	28,06±0,71
Курение, n (%)	-	5 (27,78)	-
Сахарный диабет, n (%)	-	1 (5,56)	-
Артериальная гипертензия, n (%)	-	18 (100)	-
Наличие клиники стенокардии, n (%)	13 (100)	16 (88,89)	29 (93,55)
Перенесенный ИМ, n (%)	1 (7,69)	3 (16,67)	4 (12,9)
Перенесенное стентирование КА, n (%)	0	2 (11,11)	2 (6,45)
ФВ ЛЖ, %	-	62,78±1,80	-
Толщина ЗСЛЖ, мм	-	11,44±0,53	-
Толщина МЖП, мм	-	12,11±0,44	-
Общий холестерин, ммоль/л	-	4,47±0,26	-
ЛПНП, ммоль/л	-	2,67±0,22	-
Терапия статинами, n (%)	-	18 (100)	-
Аторвастатин, n (%)	-	13 (72,22)	-
Розувастатин, n (%)	-	5 (27,78)	-
Сывороточный креатинин, мкмоль/л	-	83,57±7,36	-
СКФ (мл/мин/1,73 м ²) ¹	-	82,44±4,52	-
Систолическое артериальное давление ² , мм рт.ст.	135,00±3,00	132,22±2,17	133,39±1,68
Диастолическое артериальное давление ³ , мм рт.ст.	86,15±1,34	82,50±1,33	84,03±0,95
Частота сердечных сокращений ⁴ , уд/мин	64,92±0,68	65,39±1,56	65,19±0,90

¹СКФ рассчитывалась по формуле MDRD.

*Артериальная гипертензия диагностировалась при выявлении повышения артериального давления $\geq 140/90$ мм рт. ст. при не менее чем двукратном амбулаторном измерении.

²Систолическое артериальное давление, измеренное в момент выполнения КТ-ангиографии.

³Диастолическое артериальное давление, измеренное в момент выполнения КТ-ангиографии.

⁴ Частота сердечных сокращений, измеренная в момент выполнения КТ-ангиографии.

ИМ – инфаркт миокарда; КА – коронарные артерии; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных был выполнен с использованием специализированных статистических пакетов языка программирования R (cran-r.project.com). Непрерывные переменные представлены в виде средних значений плюс/минус стандартные отклонения, порядковые переменные представлены в виде медиан с межквартильными диапазонами в круглых скобках. Значения $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые. Для оценки нормальности распределения был использован тест Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Также дополнительно был построен КК-график.

Оценка чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической значимости проводилась отдельно для пациентов и для сосудов. Для сравнения методик также был проведен анализ по Бланду–Альтману и ROC-анализ. Для оценки степени корреляции между эталоном и нашей методикой мы использовали критерий Спирмена.

Результаты собственных исследований

Показатели диагностической эффективности «КТ ФРКрас 1-D» (СТ FFRc 1-D)

Согласно проведенному тесту Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и КК-графику, распределение не соответствовало нормальному (рис. 3).

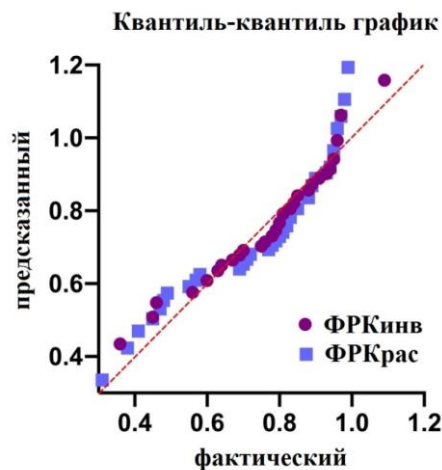


Рисунок 3. Квантиль-квантиль график соответствия реального распределения идеальному.

Сокращения: ФРКинв – фракционный резерв кровотока; ФРКрас – рассчитанный фракционный резерв кровотока.

Для первой (ретроспективной) группы – 13 человек (16 сосудов)

При анализе по сосудам чувствительность методики для ретроспективного набора данных, полученных с помощью 64-срезового компьютерного томографа, составила 100% (95% ДИ: 72,25–100), специфичность – 33,33% (95% ДИ: 59,23–70), $p = 0,1250$; прогностическая ценность положительного результата – 71,43% (95% ДИ: 45,35–88,28), прогностическая ценность отрицательного результата – 100% (95% ДИ: 17,77–100). Для анализа по пациентам чувствительность составила 88,89% (95% ДИ: 56,50–99,43), специфичность – 25% (95% ДИ: 0,01282–69,94), ($p = 0,9999$); прогностическая ценность положительного результата – 72,73% (95% ДИ: 43,44–90,25), прогностическая ценность отрицательного результата – 50% (95% ДИ: 0,02565–97,44). Как видно, в обоих случаях полученные данные не соответствовали критериям статистической достоверности. Площадь под ROC-кривой для анализа по сосудам составила – 84,54% (63,93–100), $p < 0,001$ (рис. 4).

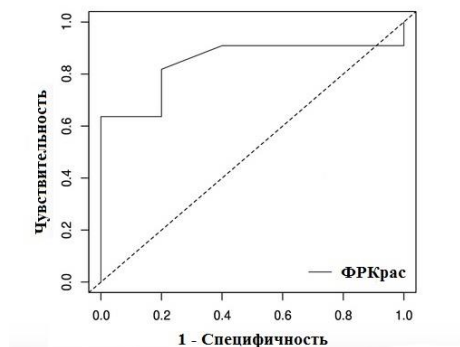


Рисунок 4. ROC-анализ (по сосудам) первой (ретроспективной) группы (n = 16).

Средняя разность измерений для ретроспективной группы, согласно анализу Бланда–Альтмана, составила $0,001250 \pm 0,108100$ (рис. 5).

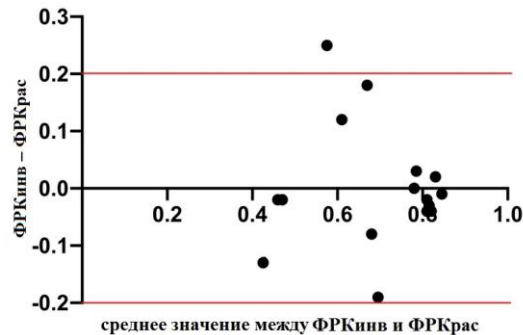


Рисунок 5. Метод сравнения Бланда–Альтмана для первой (ретроспективной) группы.

Сокращения: ФРКинв – фракционный резерв кровотока; ФРКрас – рассчитанный фракционный резерв кровотока.

Для второй (проспективной) группы – 18 человек (28 сосудов)

При анализе по сосудам чувствительность методики для проспективного набора данных, полученных с помощью 640-срезового компьютерного томографа, составила 42,86% (95% ДИ: 21,38–67,41), специфичность – 100% (95% ДИ: 77,19–100), $p=0,0159$; прогностическая ценность положительного результата – 100% (95% ДИ: 60,97–100), прогностическая ценность отрицательного результата – 61,9% (95% ДИ: 40,88–79,25). Для анализа по пациентам чувствительность составила 50% (95% ДИ: 25,38–74,62), специфичность – 100% (95% ДИ: 60,97–100), $p=0,0537$; прогностическая ценность положительного результата – 100% (95% ДИ: 60,97–100), прогностическая ценность отрицательного результата – 50% (95% ДИ: 25,38–74,62). Площадь под ROC-кривой для анализа по сосудам составила 73,02% (53,74–92,31), $p=0,019$ (рис. 6).

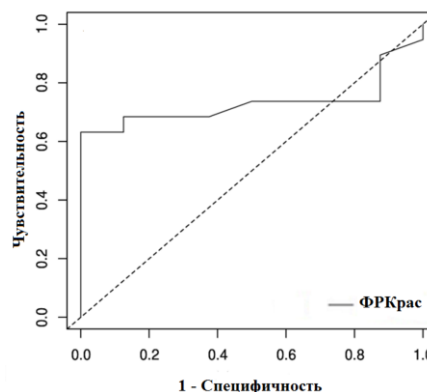


Рисунок 6. ROC-анализ (по сосудам) второй (проспективной) группы (n = 28).

Средняя разность измерений для второй (проспективной) группы, согласно анализу Бланда–Альтмана, составила $0,1415 \pm 0,2091$ (рис. 7).

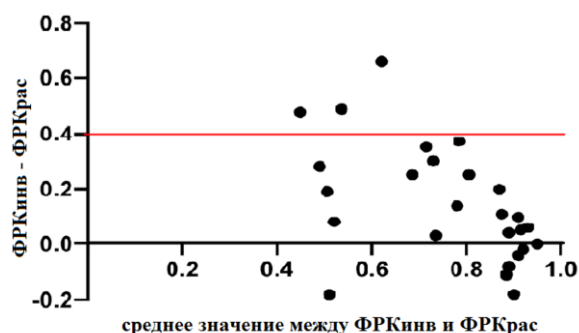


Рисунок 7. Метод сравнения Бланда–Альтмана для второй (проспективной) группы.

Сокращения: ФРКинв – фракционный резерв кровотока; ФРКрас – рассчитанный фракционный резерв кровотока.

Для общей группы – 31 человек (44 сосуда)

При анализе по сосудам для общего набора данных ($n = 31$) чувствительность методики составила 66,67% (95% ДИ: 46,71–82,03), специфичность – 78,95% (95% ДИ: 56,67–91,49), $p=0,0052$; прогностическая ценность положительного результата – 80% (95% ДИ: 58,40–91,93), прогностическая ценность отрицательного результата – 65,22% (95% ДИ: 44,89–81,19). Для анализа по пациентам чувствительность составила 69,57% (95% ДИ: 49,13–84,40), специфичность – 87,50% (95% ДИ: 52,91–99,36), $p=0,0109$; прогностическая ценность положительного результата – 94,12% (95% ДИ: 73,02–99,70), прогностическая ценность отрицательного результата – 50% (95% ДИ: 26,80–73,20). Площадь под ROC-кривой для анализа по сосудам составила – 77,52 (95% ДИ: 66,97– 88,08), $p<0,0001$ (рис. 8).

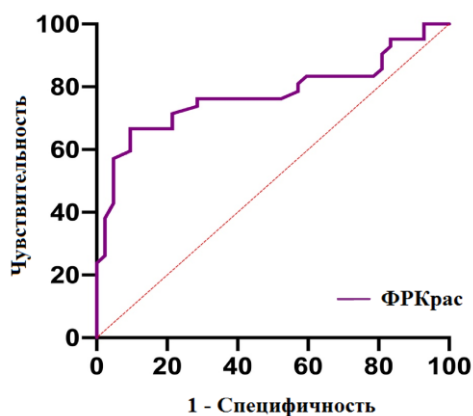


Рисунок 8. ROC-анализ (по сосудам) общей группы ($n = 44$).

Средняя разность измерений для общей группы, согласно анализу Бланда–Альтмана составила $0,09238 \pm 0,1908$ (рис. 9).



Рисунок 9. Метод сравнения Бланда–Альтмана для общей группы.

Сокращения: ФРКинв – фракционный резерв кровотока; ФРКрас – рассчитанный фракционный резерв кровотока.

Коэффициент корреляции Спирмена между значениями вычисленного ФРК и ФРК, измеренного инвазивно, составил 0,5334 (95% ДИ: 0,2653–0,7249), $p < 0,0003$ (рис. 10).

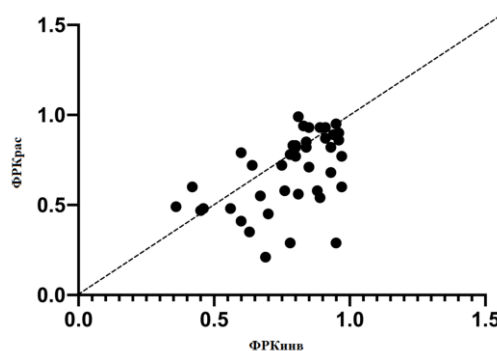


Рисунок 10. Коэффициент корреляции Спирмена для показателей инвазивного и неинвазивного ФРК.

Сокращения: ФРКинв – фракционный резерв кровотока; ФРКрас – рассчитанный фракционный резерв кровотока.

Сравнение показателей диагностической эффективности одномерной и трехмерной методик неинвазивного расчета ФРК

Согласно тесту Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллефорса, данные в экспериментальных группах распределены ненормально. Статистически достоверных различий между группами (1-D, 3-D, ФРКинв) обнаружено не было (критерий Фридмана – 0,6032, $p = 0,7396$). При анализе по сосудам чувствительность и специфичность 3-D алгоритма неинвазивной оценки ФРК (HeartFlow®) составили 90,91% (95% ДИ; 62,26-99,53) и 20% (95% ДИ; 0,01026-62,46), соответственно $p > 0,9999$, прогностическая ценность положительного

результата – 71,53% (95% ДИ; 45,35-88,28), прогностическая ценность отрицательного результата – 50% (95% ДИ; 0,02565-97,44); отношение правдоподобия – 1,136. Площадь под ROC-кривой составила 93,75% (95% ДИ; 80,26-100), $p=2,0431e-10$ (рис. 11). При анализе по пациентам чувствительность и специфичность 3-D алгоритма составили 90% (95% ДИ; 59,58-99,49) и 0% (95% ДИ; 0-56,15), $p>0,9999$ соответственно, прогностическая ценность положительного результата – 75% (95% ДИ; 46,77-91,11), прогностическая ценность отрицательного результата – 0% (95% ДИ; 0-94,87); отношение правдоподобия – 0,9.

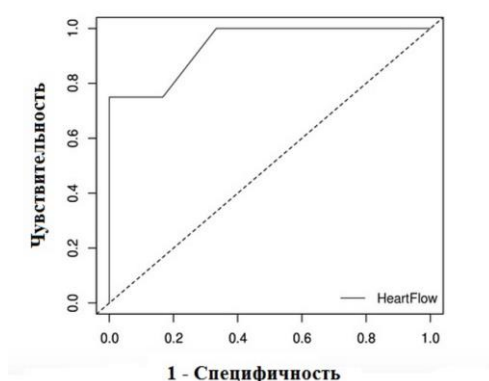


Рисунок 11. ROC-кривая показателей 3-D алгоритма (HeartFlow®).

Для 1-D алгоритма, предложенного нашими исследователями, данные показатели при анализе по пациентам были представлены следующими значениями: чувствительность – 88,89% (95% ДИ; 56,50-99,43), специфичность – 25% (95% ДИ; 0,01282-69,94), $p>0,9999$ соответственно, прогностическая ценность положительного результата – 72,73% (95% ДИ; 43,44-90,25), прогностическая ценность отрицательного результата – 50% (95% ДИ; 0,02565-97,44); отношение правдоподобия – 1,185. При анализе по сосудам: чувствительность – 100% (95% ДИ; 72,25-100), специфичность – 33,33% (95% ДИ; 0,05923-70), $p=0,1250$ соответственно, прогностическая ценность положительного результата – 71,43% (95% ДИ; 45,35-88,28), прогностическая ценность отрицательного результата – 100% (95% ДИ; 17,77-100); отношение правдоподобия – 1,500.

Площадь под ROC-кривой составила – 84,54% (95% ДИ; 63,93-100), $p=0,001$ (рис. 12).

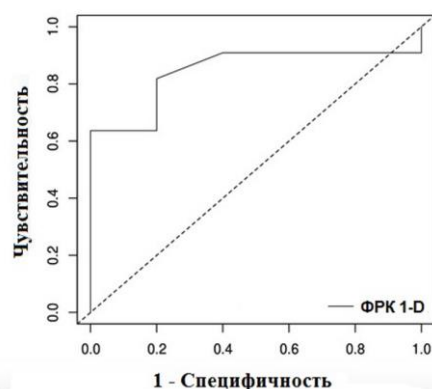


Рисунок 12. ROC-кривая показателей 1-D алгоритма.

Средняя разность измерений и пределы согласованности были оценены с помощью анализа Бланда-Альмана: для 1-D и 3-D алгоритмов (рис.13А) и для ФРКинв и 1-D алгоритма (рис.13В).

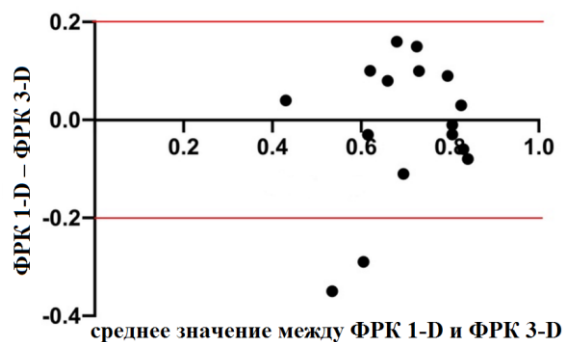


Рисунок 13А. Анализ по Бланду-Альману для 1-D и 3-D алгоритмов. Средняя разность измерений: $-0,01313 \pm 0,1444$ (ДИ), $-0,2962-0,2700$.

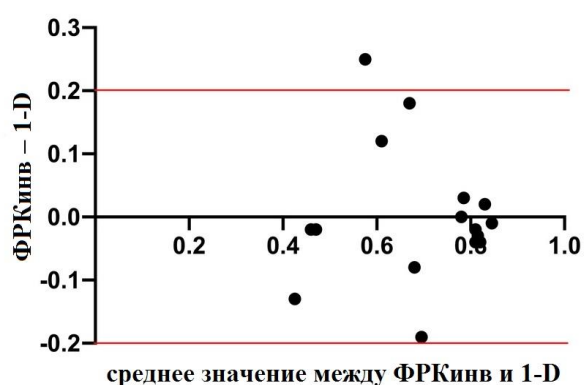


Рисунок 13В. Анализ по Бланду-Альману для ФРКинв и 1-D алгоритма. Средняя разность измерений: $0,0001250 \pm 0,1081$ (ДИ), $-0,2107-0,2132$.

Сокращения: ФРКинв – фракционный резерв кровотока.

Коэффициент корреляции Спирмена между 3-D и 1-D алгоритмами составил 0,7326 (95% ДИ; 0,3581-0,9041), $p=0,0017$.

В связи с изначальной несбалансированностью выборки (недостаточное число отрицательных контролей для выборки, значения ФРК у большинства пациентов приближенное к 0,8), нами также было выполнено сравнение значений отклонений, полученных при использовании 1D и 3D алгоритмов, с данными референсного стандарта (рис. 14, таб.5).

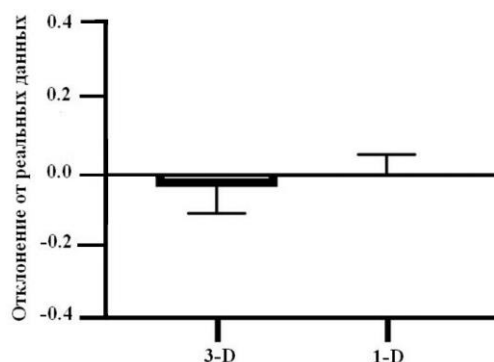


Рисунок 14. Сравнение значений отклонений, полученных при использовании 1D и 3D алгоритмов, с данными референсного стандарта.

Таблица 5. Сравнение значений отклонений, полученных при использовании 1D и 3D алгоритмов, с данными референсного стандарта.

Алгоритмы	3D	1D	Алгоритмы	3D	1D
Число случаев	16		Число случаев	16	
Минимум	-0,3500	-0,1900	Среднее	-0,01563	0,001250
Максимум	0,1600	0,2500	Стандартное отклонение	0,1447	0,1081
Диапазон	0,5100	0,4400	Стандартная ошибка среднего	0,03618	0,02703
95% ДИ медианы			Нижняя граница ДИ среднего	-0,09275	-0,05637
Уровень достоверности	97,87%	97,87%	Верхняя граница ДИ среднего	0,06150	0,05887
Нижняя граница ДИ	-0,08000	-0,04000			
Верхняя граница ДИ	0,1000	0,03000			

Сравнение показателей диагностической эффективности КТ КА и «КТ ФРКрас 1-D» (СТ FFRc 1-D)

Для первой (ретроспективной) группы – 13 человек (16 сосудов)

При анализе по сосудам чувствительность рутинной КТ КА, выполненной с использованием 64-срезового компьютерного томографа, составила 92,31% (95% ДИ: 66,69–99,61), специфичность – 100% (95% ДИ: 51,29–100), $p = 0,1429$; прогностическая ценность положительного результата – 100% (95% ДИ: 75,75–100), прогностическая ценность отрицательного результата – 50% (95% ДИ: 0,02565–97,44).

Для анализа по пациентам чувствительность составила 90,91% (95% ДИ: 62,26–99,53), специфичность – 50% (95% ДИ: 0,02565–97,44), $p = 0,2949$; прогностическая ценность положительного результата – 90,91% (95% ДИ: 62,26–99,53), прогностическая ценность отрицательного результата – 50% (95% ДИ: 0,02565–97,44).

Как видно, и для анализа по сосудам и для анализа по пациентам результат оказался статистически недостоверным.

Для второй (проспективной) группы – 18 человек (28 сосудов)

При анализе по сосудам чувствительность КТ КА для проспективного набора данных, полученных с помощью 640-срезового компьютерного томографа, составила 76,19% (95% ДИ: 54,91–89,37), специфичность – 83,33% (95% ДИ: 43,65–99,15), $p=0,0152$; прогностическая ценность положительного результата – 94,12% (95% ДИ: 73,02–99,70), прогностическая ценность отрицательного результата – 50% (95% ДИ: 23,66–76,34).

Для анализа по пациентам чувствительность составила 57,14% (95% ДИ: 32,59–78,62), специфичность – 80% (95% ДИ: 37,55–98,97), $p = 0,3034$; прогностическая ценность положительного результата – 88,89% (95% ДИ: 56,50–99,43), прогностическая ценность отрицательного результата – 40% (95% ДИ: 16,82–68,73).

Для общей группы – 31 человек (44 сосуда)

Сравнение показателей диагностической эффективности для рутинной КТ КА и методики неинвазивной оценки фракционного резерва кровотока при помощи одномерной математической модели представлено в таблице 6.

Таблица 6. Сравнение показателей диагностической эффективности рутинной КТ КА и методики неинвазивной оценки фракционного резерва кровотока при помощи одномерной математической модели.

	По пациентам (n = 31)		По сосудам (n = 44)	
	ФРКрас < 0,80 (ДИ 95%) p=0,0109	КТ КА≤50% (ДИ 95%) p = 0,0735	ФРКрас < 0,80 (ДИ 95%), p=0,0052	КТ КА≤50% (ДИ 95%) p = 0,0099
Чувствительность	69,57 (49,13–84,40)	72 (52,42–85,72)	66,67 (46,7–82,03)	83,87 (67,37–92,91)
Специфичность	87,50 (52,91–99,36)	71,43 (35,89–94,92)	78,95 (56,67–91,49)	58,33 (31,95–80,67)
ПЦПР	94,12 (73,02–99,70)	90 (69,90–98,22)	80 (58,40–91,93)	83,87 (67,37–92,91)
ПЦОР	50 (26,80–73,20)	41,67 (19,33–68,05)	65,22 (44,89–81,19)	58,33 (31,95–80,67)
ФРКрас – рассчитанный фракционный резерв кровотока; КТ КА – компьютерная томография коронарных артерий; ДИ – доверительный интервал; ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата.				

Площадь под ROC-кривой для рассчитанного ФРК была равна 77,52 (95% ДИ: 66,97–88,08), $p < 0,0001$; для рутинной КТ КА данный показатель составил 62,7 (95% ДИ: 50,75–74,65), $p = 0,0451$ (рис. 15).

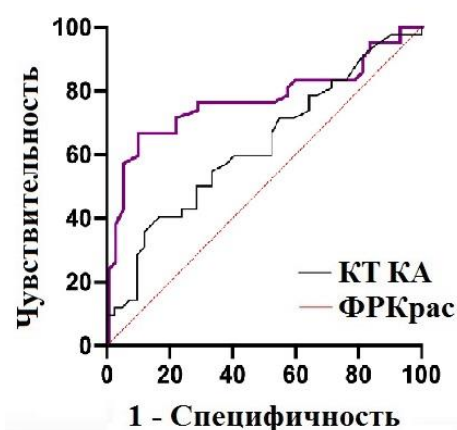


Рисунок 15. ROC-анализ. Сравнение КТ КА и ФРКрас.

Сокращения: КТ КА – компьютерная томография коронарных артерий; ФРКрас – рассчитанный фракционный резерв кровотока.

Среднее время расчета ФРКрас

Среднее время расчета ФРКрас 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..

ВЫВОДЫ

1. При сравнении с «золотым стандартом» – инвазивным измерением ФРК – «КТФРКрас 1-D» (СТ FFRc 1-D) характеризуется умеренной чувствительностью (67% ($p=0,0052$) при анализе по сосудам и 70% ($p=0,0109$) при анализе по пациентам) и достаточно высокой специфичностью (79% ($p=0,0052$) при анализе по сосудам и 88% ($p=0,0109$) по пациентам).
2. Прогностическая ценность положительного результата составила 80% при анализе по сосудам и 94% при анализе по пациентам, а отрицательного результата – 65% при анализе по сосудам и 50% при анализе по пациентам). Точность метода – 89% при анализе по сосудам и 75% при анализе по пациентам ($p < 0,0001$). Площадь под ROC-кривой для анализа по сосудам составила – 77,52 (95% ДИ: 66,97– 88,08), $p < 0,0001$.
3. При сравнении диагностической эффективности КТ КА, выполненной по стандартному протоколу, и методики «КТ ФРКрас 1-D» (СТ FFRc 1-D) была продемонстрирована более низкая чувствительность последней – 67% ($p = 0,0052$) против 84% ($p = 0,0099$) при анализе по сосудам и 70% ($p = 0,0109$) против 72% ($p = 0,0735$) при анализе по пациентам, при более высокой специфичности – 79% ($p = 0,0052$) против 58% ($p = 0,0099$) при анализе по сосудам и 88% ($p = 0,0109$) против 71% ($p = 0,0735$) при анализе по пациентам. Площадь под ROC-кривой для «КТ ФРКрас 1-D» (СТ FFRc 1-D) была достоверно выше, чем для КТ КА – 78 ($p < 0,0001$) против 63 ($p = 0,0451$).
4. При сравнении диагностической эффективности методики СТ FFR, основанной на построении трехмерной математической модели, и методики «КТ ФРКрас 1-D» (СТ FFRc 1-D), основанной на построении одномерной математической модели, была продемонстрирована более высокая чувствительность последней – 91% ($p > 0,9999$) против 100% ($p = 0,125$) при анализе по сосудам, но более низкая чувствительность – 90% ($p > 0,9999$) против 89% ($p > 0,9999$) при анализе по пациентам. Специфичность также была ниже как при анализе по сосудам – 20% ($p > 0,9999$) против 33% ($p = 0,125$), так и при анализе по пациентам – 25% ($p > 0,9999$) против 0% ($p > 0,9999$). Площадь под ROC-кривой для «КТ ФРКрас 1-D» (СТ FFRc 1-D) была достоверно ниже, чем для СТ FFR (84,54% ($p = 0,0001$) против 93,75% ($p = 2,0431e-10$)).

5. Точность методики «КТ ФРКрас 1-D» (СТ FFRc 1-D) снижается при: сегментировании контрастированных участков вен; тяжести стенозов более 80%; кальцинозе коронарных артерий (индекс Агатстона более 1000 ед.); низком отношении объема коронарного кровотока к массе миокарда.

Практические рекомендации

1. Диагностический алгоритм, основанный на применении методики «КТ ФРКрас 1-D» (СТ FFRc 1-D), может рассматриваться в качестве метода первой линии у пациентов, имеющих безболевою ишемию миокарда, противопоказания к выполнению нагрузочных проб, а также в том случае, если их результат сомнительный.
2. Предлагаемый алгоритм может быть рекомендован к применению в клинической практике в качестве альтернативы нагрузочным тестам.
3. Применение методики ФРКрас 1-D» (СТ FFRc 1-D) может быть рекомендовано с целью повышения диагностической эффективности КТ КА.
4. Не рекомендуется применение методики ФРКрас 1-D» (СТ FFRc 1-D) у пациентов, имеющих: высокий уровень кальциноза коронарных артерий (индекс Агатстона более 400 ед.); зоны локального гипо- и акинеза по данным Эхо-КТ; многососудистое поражение; сочетание всех вышеперечисленных характеристик. Исключением может являться многососудистое поражение с наличием пограничных стенозов без последовательно расположенных стенозов различной степени выраженности в одном сосуде.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Буренчев Д.В., Копылов Ф.Ю., Быкова А.А., Гогниева Д.Г. и соавт. Математическая модель прогнозирования кровотока в экстракраниальных отделах брахиоцефальных артерий на предоперационном этапе каротидной эндартерэктомии. **Российский кардиологический журнал**. 2017;(4):88-92.
2. **Daria Gognieva**, Timur Gamilov, Roman Pryamonosov, и соавт. One-Dimensional Mathematical Model-Based Automated Assessment of Fractional Flow Reserve in a Patient with Silent Myocardial Ischemia. **Am J Case Rep** 2018; 19:724-728.
3. Ел Манаа Х.Э., Щекочихин Д.Ю., Шабанова М.С., Гогниева Д.Г. и соавт. Возможности МСКТ коронарографии в диагностике ишемической болезни сердца у пациентов в амбулаторной практике. **REJR**. 2018; 8 (2):40-48.

4. Ел Манаа Х.Э., Шабанова М.С., Гогниева Д.Г., и соавт. Оценка динамики показателей нестабильности атеросклеротической бляшки по данным МСКТ коронарных артерий на фоне терапии atorvastatinom. **REJR**. 2018; 8 (3):164-173.
5. Гогниева Д.Г., Сыркин А.Л., Василевский Ю.В., и соавт. Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока с применением методики математического моделирования у пациентов с ишемической болезнью сердца. **Кардиология**. 2018;58(12):85-92.
6. Гогниева Д.Г., Гамилов Т.М., Прямоносков Р.А., и соавт. Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока при помощи одномерной математической модели. Промежуточные результаты пилотного исследования. **Российский кардиологический журнал**. 2019;(3):60-68.
7. Гогниева Д.Г., Першина Е.С., Митина Ю.О., и соавт. Сравнение диагностической эффективности методик неинвазивного расчета фракционного резерва кровотока, основанных на построении одномерной и трехмерной математических моделей. **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. 2020;19(2):2303.

Список сокращений и условных обозначений

ФК – функциональный класс

ФРК/ФРКинв – фракционный резерв кровотока

ФРКрас – рассчитанный фракционный резерв кровотока